

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 14

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
**Récents Traitements
de la LÈPRE**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 11 FÉVRIER 1950

PAR

GERMAIN RAKOTOARIVELO

né le 30 décembre 1912

Interne de l'Hôpital Psychiatrique de Montdevergues

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. MARGAROT, professeur, *President.*

Hervé HARANT, profes.

P. RIMBAUD, professeur.

BALMÈS, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1950

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 14

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
**Récents Traitements
de la LÈPRE**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 11 FÉVRIER 1950

PAR

GERMAIN RAKOTOARIVELO

né le 30 décembre 1912

Interne de l'Hôpital Psychiatrique de Montdevergues

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. MARGAROT, professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		Hervé HARANT, profes.		
		P. RIMBAUD, professeur.		
		BALMÈS, agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

—
1950

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale ..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infect	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale ..	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales ..	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale	MASSABUAU.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	TRUC.
Clinique gynécologique	AIMES.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale ..	TERRACOL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Chargés de cours (Prof^s sans chaire) :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.	
Chimie.....	BENEZECH.	Neuro-chirurgie.....	GROS, <i>agrégé.</i>
Physiologie.....	LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc.....	VIDAL, <i>professeur.</i>
Anatomie pathol.....	CAZAL, <i>agrégé.</i>	Clin. gast-ent.....	BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>prof.</i>	Pathologie chir.....	LAPEYRIE, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thér.....	SERRE, <i>agrégé.</i>	— —	JOYEUX, <i>agrégé.</i>
Médecine expérim.....	PASSOUANT.	— —	NEGRE, <i>agrégé.</i>
Pathologie médicale.....	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Obstétrique.....	COLL DE CARRERA,
— —	SERRE, <i>agrégé.</i>	—	<i>agrégé libre.</i>
Path. neurologique.....	LAFON, <i>agrégé.</i>	Stomatologie.....	HOUPERT, <i>agrégé.</i>
— respiratoire.....	BALMES, <i>agrégé.</i>		

Agrégés en exercice

	MM.		MM.
Physiologie.....	LOUBATIERES.	Médecine.....	PASSOUANT.
Chimie.....	BENEZECH,	Neuro-psychiatrie...	LAFON.
Microbiologie ..	RENOUX.	Chirurgie.....	LAPEYRIE.
Médecine.....	BOUCOMONT.	—	JOYEUX.
—	SERRE.	—	NEGRE.
—	BALMES.	Neuro-chirurgie	GROS.
—	CAZAL.	Odonto-Stomatol	HOUPERT.



Je voudrais témoigner ici ma profonde gratitude :

A LA SUISSE

A Monsieur MARCEL DE COPPET

Ancien Haut-Commissaire de la République Française à Madagascar.

Pour tout ce qu'il avait fait pour moi et en faveur des Etudiants Malgaches.

A LA FRANCE

Ce doux pays que nous avons appris à mieux connaître et à aimer depuis que nous l'avons habité.

ET SURTOUT

A LA VILLE DE MONTPELLIER

Cité modèle d'Union française et d'amitié internationale.

La France que nous aimons s'appelle d'abord Montpellier.

A LA MUNICIPALITE DE MONTPELLIER

Pour tout ce qu'elle fait en faveur des Etudiants Malgaches.

G. R.

Ma reconnaissance va grandissante vers mes anciens professeurs et mes maîtres actuels :

Monsieur BERNARD RAKOTOARIVONY
Professeur honoraire à l'Ecole Régionale d'Ambatondrazaka.

Et mes anciens maîtres de la même école.

Monsieur le Pasteur WILLIAM LODS
Ancien Directeur de l'Ecole Paul-Minault de Tananarive
Professeur au Collège Cévenol, Le Chambon-sur-Lignon.

Messieurs les Pasteurs
RAVELOJAONA et ANDRIANAIVORAVELONA
Mes pères spirituels.

Monsieur JEAN BEIGBEDER
Ancien Directeur du Foyer Chrétien de Tananarive.

Un ami vrai.

L'Institut JEAN CALVIN, de Montauban

Auquel je dois une grosse dette de reconnaissance.

G. R.

Le LYCEE de MONTPELLIER, et en particulier
Monsieur le Censeur VABRE

Grand ami des étudiants malgaches.

L'UNIVERSITE DE MONTPELLIER

Notre chère Faculté de médecine, les maîtres de cette Ecole, pour tout ce que j'ai reçu d'eux.

Quelle sera notre joie, si bientôt nous voyons l'Université de Montpellier étendre son œuvre éducatrice en prenant sous son égide la future Université de Tananarive.

C'est par piété filiale que j'y ajoute

le nom de mon père : ADRIANARIVELO

Directeur de l'Ecole Primaire d'Ankadinandriana.

C'est le premier de mes maîtres et pour moi le plus ggrand, car il a su faire de moi un homme.

Je voudrais également remercier ici :

Monsieur le Docteur LOUIS IZAC

Médecin-chef de l'Hôpital Psychiatrique de Montdevergues.

Pour la façon dont il a su m'intéresser à la médecine psychiatrique.

Monsieur le Professeur HOLLANDE

Professeur à la Faculté de Pharmacie.

Pour les conseils précieux qu'il nous a prodigués et pour sa contribution à la documentation de cette thèse.

G. R.

Monsieur le Directeur
de la Léproserie de la VALBONNE (Gard)

Pour l'accueil bienveillant qu'il nous a
réservé lors de notre visite dans son Etablis-
sement.

Monsieur BOITEAU
Ingénieur-Chimiste

Pour sa contribution à la documentation de
cette thèse.

Monsieur le Médecin Commandant LAVIRON
Directeur de l'Institut Marchoux de Bamako et ses collaborateurs.

Qui m'ont fourni les très précieux docu-
ments, éléments essentiels de cet ouvrage.

Monsieur le Médecin Général LE ROUZIC
Directeur du Service de Santé en A.O.F.

Pour sa grande bienveillance à notre égard
et les meilleurs vœux de succès qu'il a for-
mulés pour nous.

G. R.

LE JURY DE MA THESE

Monsieur le Professeur agrégé BALMES

Médecin dévoué pour les étudiants d'Outre-mer.

Monsieur le Professeur RIMBAUD

Professeur de Propédeutique médicale

Monsieur le Professeur HERVÉ HARANT

Professeur de Médecine exotique

Grand ami des étudiants d'Outre-mer.

Monsieur le Professeur MARGAROT

Professeur de Clinique Dermatologique.

Qui a bien voulu présider mon jury de thèse.

Je leur témoigne ma profonde reconnaissance.

G. R.

Je ne pourrais certes pas énumérer tous ceux qui nous ont honorés de leur sympathie et de leur amitié.

Qu'ils trouvent tous ici toutefois l'expression de notre profonde gratitude.

Mais c'est une fierté et une joie pour nous d'oser exprimer nos sentiments affectueux.

A Monsieur ERNEST RACAUD

Directeur honoraire de l'Ecole Paul-Riquet de Béziers

A Monsieur JEAN BARNAUD

Doyen honoraire de la Faculté de Théologie Protestante
de Montpellier

A Monsieur le Docteur LOUIS PERRIER

Professeur honoraire de la Faculté de Théologie Protestante
de Montpellier

ET SURTOUT

A Monsieur PAUL MATHIAS et Madame

Doyen de la Faculté des Sciences

Les plus grands amis des étudiants d'Outre-mer.

Je me souviendrai toujours de ces années douloureuses de 1942 à 1945, où privé de bourse et de ressources je n'aurais eu aucun moyen de subsistance, sans sa haute protection et son effort pour me trouver un travail me permettant de vivre.

G. R.

*J'adresse ici un pieux souvenir à la mémoire de tous
les êtres qui nous ont devancés Là-Haut :*

DE

Mon grand'père maternel ADRIAMASO RABOZAKA

Mort pour Madagascar (1897).

Mes grand'père et grand'mère paternels

RAMAHANDRY et RAZAIVELO

Ma grand'mère maternelle RANINDRIANA

Morte centenaire le 22 décembre 1949.

ET

Un témoignage d'une affection profonde et sincère à
tous nos amis et à tous les nôtres.

Surtout à nos amis :

Le Docteur RAZAFINDRAMASINA et MADAME

Le Docteur RAKOTO-RATSIMAMANGA

Maître de Recherches

au Centre National de la Recherche scientifique

Et tous les camarades et étudiants malgaches de
France et de Madagascar.

G. R.

A MES BEAUX-PARENTS

A MES TANTES, ONCLES, COUSINES ET COUSINS

A MA SŒUR ET SA FAMILLE

A MES FRÈRES

Et qu'un noble idéal les anime.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

C'est à eux que je dois tout.

A MA FEMME

Pour les difficultés que nous avons ensemble
affrontées, pour sa contribution à la documen-
tation et à la rédaction de cette thèse.

Pour le bonheur de notre foyer et de nos enfants

A MES ENFANTS CHÉRIS

Je dédie cette thèse :

AUX MÉDECINS MISSIONNAIRES

A TOUS CEUX

Qui prêchent par l'exemple, la charité et
l'amour.

A TOUS CEUX

Qui veulent faire de l'Union française une
véritable fraternité de peuples et un concert
de nations.

A MA PATRIE

G. R.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES RÉCENTS TRAITEMENTS DE LA LÈPRE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Historique

Il nous paraît utile d'étudier brièvement cette horrible maladie qu'est la lèpre avant de parler de ses traitements.

En effet, la lèpre semble aussi vieille que l'humanité. Depuis son apparition jusqu'à nos jours, elle demeure intraitable, non encore vaincue par la science et la persévérance de l'homme.

Déjà, vingt-sept siècles avant Jésus-Christ, les archives chinoises mentionnent l'existence de cette affreuse maladie dans la Chine antique. La Bible rapporte la lèpre de Moïse, non seulement comme un effet du miracle quant à son apparition, mais aussi comme un mal déjà connu pour l'horreur qu'elle suscite.

Hippocrate, Galien et les médecins de l'Antiquité l'avaient appelée « leucé » ou parfois « maladie phénicienne ». ZAMBACHO-PACHA, dans son étude sur « La Lèpre à travers les siècles et les contrées », prétend non sans raisons qu'effectivement la lèpre aurait son berceau dans l'Inde, mais que ce sont les Phéniciens principalement qui l'auraient colportée en Asie, en Afri-

que, jusqu'en Europe. Par la suite, dit-il, les Grecs, les Juifs, les Romains, les Arabes, bref les peuples migrants ou conquérants, avaient propagé, partout où ils passaient, le mal déjà à l'état endémique dans leurs pays d'origine.

Sans nous étendre sur les modes d'expansion de cette maladie à travers le monde, notons qu'au Moyen âge elle avait fait des ravages considérables en Europe. Dans la lutte entreprise pour l'enrayer, l'école montpelliéraine avait acquis une grande notoriété en la personne de GORDON, qui fut professeur de notre vieille Faculté vers 1303, sans parler de saint Roch, ce grand apôtre, guérisseur des lépreux, saint vénéré jusqu'à nos jours même par les peuples étrangers.

La connaissance de la lèpre semblait pourtant confuse. Les descriptions des lésions lépreuses dans les vieux manuscrits, dans la Bible ou dans les Archives de médecine des anciens temps, l'étude des momies entreprise par certains savants prouvent que parfois d'autres maladies : telles que la syphilis, l'éléphantiasis ou autres maladies ulcéreuses furent facilement confondues avec la maladie de Hansen.

A l'époque actuelle même, on rencontre encore, paraît-il, dans certaines léproseries de nos colonies, des malades internés par erreur de diagnostic (Thèse du Dr LE FORESTIER).

Cela ne signifie pas que de tous temps il y avait moins de lépreux qu'on ne le croit, loin de là. La lèpre est une maladie tellement horrible et déformante qu'au contraire, beaucoup de ceux qui la contractent s'en cachent du mieux qu'ils peuvent. Il appert donc que les chiffres fournis par les statistiques se montrent nettement inférieurs à la réalité.

Seulement, bien peu de praticiens connaissent suffisamment cette maladie, et il est sans doute besoin d'en donner une définition claire dans le but d'en faire un diagnostic aussi précis que possible.

Etude clinique de la lèpre

Qu'est-ce donc que la lèpre ? Comment peut-on la reconnaître sans trop d'erreurs ?

JEANSELME la définit à peu près comme suit : C'est une infection générale transmissible d'homme à homme par contagion. Elle se manifeste par des taches érythémato-pigmentaires, puis par des infiltrats de plus en plus denses qui se cantonnent de préférence à la face et aux extrémités, sur les muqueuses conjonctivites, cavités buco-pharyngo-laryngée, avec des lésions envahissant la cornée, l'iris, une rhinite ulcéreuse et destructive, une sténose laryngée, etc... Dans les nerfs périphériques, elle provoque des névrites avec crises douloureuses, des troubles subjectifs, anesthésies, amyotrophies, troubles circulatoires, sécrétoires et trophiques. Enfin, elle atteint également les ganglions lymphatiques, les organes génitaux et les viscères. (*La Lèpre*, par Ed. JEANSELME. Doin, éditeurs).

La présence de bacille de Hansen dans le sang, les ganglions ou les parties lésées est évidemment le signe le plus irréfutable de diagnostic positif.

De cette définition, peut-être pourrions-nous nous représenter un malade affecté de taches achromiques ou pigmentées, exanthématisques, érythémateuses ou tuberculéuses, uniques ou sous forme éruptive, et cela sur le visage, au front, au bras, à la cuisse, à la racine des membres.

Dé temps en temps, il présente des accès fébriles, avec ou sans érythèmes, accompagnés de douleurs pseudo-rhumatismales, d'épistaxis, de conjonctivites répétées. Les fièvres sont quelquefois de longue durée. la quinine et les antithermiques sans effet.

Puis s'installe une rhinite chronique, sans cause apparente, une dysesthésie : fourmillement, engourdissement, vives démangeaisons, sensation de prurit en pro-

fondeur. L'insensibilité à la blessure devient manifeste.

Les névrites se révèlent par des crises douloureuses, augmentation de volume du nerf cubital. La sensation à la chaleur est abolie, tandis que le malade se plaint parfois d'avoir toujours froid.

La voix s'altère, les sourcils tombent plus ou moins, d'autres troubles trophiques et nerveux complètent le tableau, l'œil est souvent atteint. L'état général du malade s'en trouve profondément ébranlé.

Classification des formes lépreuses

Voilà un schéma assez grossier de la lèpre en période d'évolution. Nous le reproduisons pour fixer les idées. Selon JEANSELME, cette évolution s'effectue sous trois étapes :

1° Une période d'incubation qui peut aller de un à dix ans.

2° Une période d'invasion rappelant la période de syphilis secondaire, avec ou sans fièvre. Quelquefois le malade a 40° de fièvre, accompagnée de névrites, d'éruptions. On peut alors penser à la variole. La température s'élève, surtout l'après-midi, le malade est anémié, il porte des taches, des macules. Cette période est souvent accompagnée d'autres troubles.

3° La période d'état :

La lèpre se manifeste sous ses formes habituelles :

- a) Forme nodulaire ou tubéreuse ;
- b) Forme maculo-anesthésique ou nerveuse ;
- c) Forme indéterminée.

Il y a des formes secondaires : achromique, vitiligineuse, bulleuse, pemphigoïde, trophoneurotique ou mutulante, etc...

Ce n'est peut-être pas trop sortir du sujet de dire brièvement que :

1^o Dans la forme nodulaire, on rencontre des macules ou des nodules ulcérées ou non. La peau présente un aspect sanieux, les os s'effondrent, en particulier ceux des extrémités. Tout le corps, voire les organes internes, subit une véritable infiltration, d'où hypertrophie du foie, de la rate, etc...

Il en résulte, d'une part, des graves mutilations et déformations, d'autre part divers troubles organiques (diarrhée profuse et tenace par exemple).

Le passage de la forme tubéreuse à la forme maculo-anesthésique semble être d'un heureux pronostic pour le malade, soit parce que cette dernière forme permet d'espérer une possibilité plus grande de sédation, soit qu'on la considère comme une forme chronique ou stabilisée de la lèpre.

2^o La forme maculo-anesthésique, comme son nom l'indique, se manifeste par des taches étendues, symétriques, d'apparition insidieuse. Ces taches sont hyper ou achromiques, bulleuses ou pemphigoides, hyperesthésiques, avant d'être insensibles.

Dans les formes trophoneurotiques, nous remarquons des mutilations, des panaris à répétition, avec résorption osseuse ou bien un mal perforant.

Nous ne voudrions pas nous étendre plus longuement sur les diverses classifications proposées pour la lèpre. Nous avons cité seulement celle-ci afin de pouvoir nous représenter cette maladie.

Qu'il nous soit donc permis de procéder maintenant au diagnostic avant de passer au traitement.

Diagnostic

Le diagnostic positif se décide par l'apparition d'éléments éruptifs ou de taches hyper ou achromiques accompagnés d'anesthésie. Parfois c'est une hyperesthésie qu'on constate. Le nerf cubital augmente de

volume, prend une consistance plus ferme que normalement. Il arrive que d'autres nerfs prennent également cet état.

Secondairement, on remarque une déformation du nez, une rhinite chronique, la conjonctive d'aspect saumonée, une kératite pouvant être aveuglante, un iritis, etc... La voix est éraillée. Le pouce et le petit doigt ne peuvent plus se toucher par leur pulpe. Les os longs sont très sensibles à la percussion. Sans doute que le test d'anhydrose de Smith peut être utile et d'un emploi assez facile, il suffit pour cela d'injecter sous la peau quelques gouttes d'une solution de nitrate de pilocarpine et on remarque en cas de lèpre que les zones achromiques ne suintent pas de sueur comme le reste de la peau. Naturellement, les recherches bactériologiques ne feront que confirmer le diagnostic clinique au cas où l'on trouverait des bacilles de Hansen sur les prélèvements par grattage du mucus nasal ou par ponctions ganglionnaires, testiculaires ou même par biopsie des taches érythémateuses.

Il y a lieu de faire le diagnostic différentiel d'avec les érythèmes, leuco-melanodermies, syphilides, fièvres éruptives, etc... Mais sans doute qu'il est surtout besoin de la différencier de la syringomyélie dont elle peut parfois être la cause.

Il nous semble enfin que, si les opinions sont partagées sur l'origine hansénienne des sclérodermies, sclérodactylie ou de la maladie de Morvan, l'on peut quand même admettre la possibilité d'une forme paralépreuse, sans présence apparente des bacilles de Hansen.

Nous n'osons pas insister plus longuement sur ce chapitre de peur de sortir de notre sujet. Qu'il nous soit toutefois permis de jeter un coup d'œil sur la prophylaxie et les traitements de la lèpre à travers les âges avant de parler des médicaments actuellement en honneur.

Coup d'œil sur la prophylaxie ancienne

Chose curieuse, dans tous les pays de la terre on avait l'air de posséder à peu près les mêmes idées sur la lèpre et surtout d'utiliser les mêmes procédés de traitement et de prophylaxie.

L'isolement des malades est un moyen connu depuis la plus haute antiquité jusqu'à nos jours. En somme, le système consiste à parquer les malades ensemble afin qu'ils ne contaminent pas les personnes saines. C'est une « mise au ban de la société », très démoralisante, mais peut-être était-ce pour justifier le vieil adage : « Aux grands maux, les grands remèdes ». Si les villages de cagous étaient le témoin de ces procédés sévères de prophylaxie de la lèpre, les hôpitaux ou hospices Saint-Lazare nous paraissaient, au contraire, fournir la preuve de l'effort déployé sinon pour guérir, au moins pour soulager les pauvres lépreux.

Dans tous les pays du monde, il y avait des villages maudits et aussi des refuges de lépreux. Maintenant, il n'y a plus que des léproseries ; elles tendent de plus en plus à devenir de véritables sanatoria, où l'on essaie de traiter la maladie de Hansen, jusque-là considérée incurable.

Une chose qui nous frappe dans l'histoire de la lèpre, c'est la croyance ou la superstition universelle sur le rapport qu'il y a entre la lèpre et l'ichtyophagie. Je m'exprime : on prétend que la lèpre sévit surtout chez les peuples grands mangeurs de poissons. C'est bien une façon d'affirmer que l'abus du poisson provoque la lèpre. ZAMBACO est allé jusqu'à dresser une statistique qui, à première vue, semble corroborer cette croyance populaire et universelle. L'Ecole montpeliéraine, justement, avait en 1303 dressé un régime complétant le traitement des lépreux et dans lequel le poisson est formellement proscrit.

Actuellement, on considère cette conception comme une de ces pratiques superstitieuses rencontrées dans la vieille médecine. Toutefois, nous croyons avec ZAMBACO qu'il n'y a rien d'étonnant si les pêcheurs sont sujets à des dermatoses qui, à la longue, pourraient soit être confondues avec la lèpre, soit devenir des portes d'entrée aux bacilles de Hansen, surtout à des époques où l'hygiène et la propreté d'une part étaient peu observées et, d'autre part, la pauvreté et la misère faisaient que bien des gens ne répugnaient de manger des poissons avariés ou pourris.

Par ailleurs, les peuples riverains ne sont-ils pas les premiers en contact avec des étrangers susceptibles de leur apporter la maladie de Hansen ?

Malgré ce, il est possible que la question du régime alimentaire des lépreux pourrait attirer l'attention, ne serait-ce que pour éviter soit les phénomènes d'anaphylaxie et, qui sait ? la formation d'humeurs propices au développement des germes hanséniens.

Les récents traitements de la lèpre

Nous n'allons pas citer tous les médicaments que l'homme avait imaginés pour essayer de guérir la lèpre, dussent quelques-uns avoir été en vogue pendant assez longtemps.

Si les traitements qui font les sujets de notre étude ont particulièrement attiré notre attention, c'est parce qu'ils ont l'air d'apporter une lueur d'espoir par les succès jusqu'à présent produits par leur expérimentation.

Nous les classerons en trois catégories :

- 1° Le traitement par les extraits des plantes.
- 2° Le traitement par la chimiothérapie.
- 3° Le traitement par la sérothérapie ou la vaccinothérapie.

TRAITEMENT PAR LES EXTRAITS DES PLANTES

Guérir une maladie par des plantes semble aussi vieux pour l'homme que manger des légumes pour se nourrir. L'expérience nous a permis de découvrir les propriétés curatives de bon nombre de plantes médicinales.

Si quelques-unes d'entre elles tombent dans l'oubli pendant un certain temps, elles ne tardent pas d'être reprises et remises en honneur par l'homme, toujours à la recherche d'un remède efficace.

C'est ainsi que les plantes dont on extrait actuellement les remèdes contre la lèpre ont l'avantage d'être mieux connues que d'autres qui seront sans doute plus utilisées demain.

En tous cas, le chaulmoogra paraît obtenir son titre de remède spécifique par excellence de la lèpre. L'Afrique dit énormément de biens du Gorli. Madagascar et Ceylan viennent de remettre en étude l'Asiaticoside. L'avenir nous montrera leur valeur effective. Bornons-nous à consigner les derniers résultats de leurs expérimentations.

TRAITEMENT PAR LE CHAULMOOGRA

Nous ne nous étendrons pas longtemps sur ce produit universellement connu et employé. Nous nous contenterons de rappeler que l'huile de chaulmoogra est extraite des graines d'un arbre de l'Inde, le *Gynocardia Odorata*. Son principe actif semble être l'acide gynocardique. On utilise en thérapeutique, soit l'huile de chaulmoogra en nature, soit des produits estérifiés, saponifiés, etc...

L'ingestion, le lavement, les suppositoires, voire les applications locales sont utilisés en traitement ambulatoire. Mais les injections endoveineuses et intramusculaires donnent plus de satisfaction à nos léprologues.

Des phénomènes d'intolérance et d'intoxication ont toujours été plus ou moins signalés (NOC et STEVENEL, DÉAN, JEANSELME).

Le patient éprouve alors une certaine oppression, une gêne respiratoire, de l'anxiété, parfois même une miction inconsciente. C'est du reste pour éviter ces phénomènes de choc qu'on a essayé d'utiliser des produits neutralisés, d'éthyl-ester, etc... Le complexe chaulmoogra-cholestérol semble encore être davantage tolérable. RATSIMAMANGA et JANICAUD conseillent l'administration préalable d'acide ascorbique, ce qui, certainement, atténue le choc, ou pour le moins apporte à un organisme déficient un bel apport de vitamine.

Du reste, nous nous permettons de reproduire ci-

dessous le compte rendu des expériences, enregistré par RATSIMAMANGA et JANICAUD :

Essai de traitement du choc engendré par le complexe chaulmoogra + cholestérol par l'administration préalable d'acide ascorbique.

« De nombreux auteurs ont essayé en vain d'administrer, par voie intramusculaire ou intraveineuse, les dérivés chaulmoogriques. Des réactions graves locales ou générales ont arrêté toutes leurs tentatives (NOC et STEVENEL, HEISER, EHLERS, HOLLMANN, Mac DONALD, DÉAN, JEANSELME).

« P. BARANGER, en utilisant les propriétés que possèdent les éthers chaulmoogriques de se combiner avec le cholestérol, est arrivé à obtenir des émulsions stables, injectables par voie intraveineuse. Elles contiennent 40 milligrammes par centimètre cube de dérivé d'éthers chaulmoogriques et autant de cholestérol ; leur indice thérapeutique est cinquante fois plus élevé que celui du chaulmoogra pur (Ch. FLANDIN et ses collaborateurs).

« D'une façon générale, ce produit est toléré par les malades ; dans quelques cas cependant, on assiste à une sorte de choc caractérisé par une chute de la pression sanguine, de l'angoisse et de la cyanose (FLANDIN, RAGU et TURIAF ; MAZET).

« Nous avons essayé de reproduire expérimentalement ces accidents sur le cobaye et sur le chien ; chez le cobaye, l'injection intraveineuse du complexe à forte dose détermine les symptômes habituels du choc (mouchage, polypnée, émission d'urine, état inquiet, etc...). Chez le chien anesthésié au chloralose on assiste à une chute importante de la pression artérielle qui paraît se superposer aux modifications obtenues par PASTEUR VALLÉRY-RADOT, MAURIC, M^{me} HUGO et WELTI dans le choc anaphylactique.

« Nous avons essayé de supprimer ces réactions en faisant appel aux propriétés anti-choc de l'acide ascorbique. On sait que l'acide ascorbique est capable d'empêcher l'apparition des phénomènes anaphylactiques proprement dits (HOCHWALD, A. et P. GIROUD, et RATSIMAMANGA, SOLOMONICA, NITZULESCO, LEMKE). Cette propriété serait due à l'inhibition par l'acide ascorbique de la libération d'histamine (UNGAR, PARROT et LEVILLAIN).

« L'acide ascorbique s'est révélé également très actif vis-à-vis de certains toxiques. DAINOW, PIESOCKI, ont montré son efficacité sur les érythrodermies dues au novarsénobenzol et, d'une façon générale, son action protectrice vis-à-vis de la toxicité de ce médicament.

« On peut donc penser que l'acide ascorbique possède les mêmes propriétés protectrices pour le chaulmoogra.

« *Expériences chez le cobaye.* — Témoins : six cobayes recevant, par voie intraveineuse, 0 cm³ 25 (l'introduction par voie intraveineuse de la même quantité de chaulmoogra pur détermine chez le cobaye des accidents mortels avec des lésions rénales graves) de chaulmoogra + cholestérol ont tous fait des accidents non mortels de choc.

« *Traités* : six autres ont reçu, trente minutes avant l'administration de chaulmoogra + cholestérol, 100 à 150 milligrammes d'acide ascorbique intrapéritonéal. Ils n'ont présenté aucun signe de choc.

« *Recherches sur le chien.* — Témoins : L'injection de 5 cm³ de complexe chaulmoogra + cholestérol détermine chez le chien chloralosé (12 kilogrammes) une chute de pression artérielle manifeste ; sa valeur est de l'ordre de 25 millimètres de Hg.

« On observe une descente progressive dont le maximum se manifeste au bout de trois minutes ; la pression remonte lentement et n'atteint son niveau primitif qu'au bout de quatre minutes.

« *Traités* : nous avons fait une série d'essais précédés d'administration d'acide ascorbique par voie intraveineuse.

« 1^o L'administration de 300 milligrammes d'acide ascorbique en deux temps paraît complètement efficace : la première une heure et la seconde dix minutes avant le chaulmoogra. Dans ces conditions, sur douze mesures, toute baisse de pression est inexistante.

« Dans un cas seulement il y a une légère baisse de 2 millimètres de Hg qui n'a duré que quelques secondes.

« 2^o Il n'en est pas de même quand l'acide ascorbique n'est administré qu'en une seule fois avant le complexe ; on assiste à une légère baisse de la pression artérielle variable suivant le temps. Au bout de cinq minutes, on observe une baisse de 10 à 15 millimètres de Hg, tandis qu'au bout d'un temps variant entre dix et soixante minutes elle n'est que de 2 à 3 millimètres.

« L'ensemble de ces résultats démontre que l'on atténue et même supprime le choc par l'acide ascorbique. Chez le cobaye, une seule injection suffit, tandis que chez le chien, l'acide ascorbique doit être administré en deux temps.

« Au point de vue pratique, on peut ainsi envisager chez les sujets prédisposés au choc l'utilisation sans accident, par voie intraveineuse, du complexe chaulmoogra + cholestérol. »

(Laboratoire d'Histologie de la Faculté
de Médecine et Laboratoire de Chimie
organique de l'Ecole Polytechnique).

Extrait du *Bulletin de l'Académie de Médecine* (séance du 24 juin 1941, tome 124, n^o 23, p. 668). (Présentation faite par M. Ch. CHAMPY).

Lors du Congrès international de La Havane, les auteurs Anglo-Saxons et Sud-Américains ont affirmé la nécessité de l'emploi de fortes doses de chaulmoogra.

On n'en est plus aux doses progressives, hebdomadaires de 1, 2 et 3 cm³ maximum. Certains auteurs arrivent à des *doses mensuelles* variant de 75 à 150 et 200 cm³, suivant la tolérance des malades. Avec des doses aussi élevées, le pourcentage des améliorations serait nettement supérieur.

Pour atteindre de telles doses, des injections quotidiennes seraient nécessaires, réalisation pratiquement impossible en dehors des formations hospitalières.

Les essais à l'Institut Marchoux ont permis de constater qu'au delà d'une certaine limite (5-6 cm³) d'huile par voie intraveineuse le malade éprouve de l'oppression, une certaine gêne et, par voie intramusculaire, la lenteur de résorption de l'huile ou le caractère irritant des esters ne permettent guère de dépasser 4-5 cm³ à chaque injection.

Avec ces doses répétées deux ou trois fois par semaine, les malades reçoivent ainsi de 300 à 500 cm³ par an de produits et le pourcentage des améliorations obtenues est voisin de 85 %.

VOIE INTRAVEINEUSE. — C'est la voie d'élection à réserver aux malades *assidus* au traitement. Elle ne présente aucun danger, il n'y a jamais eu d'incident avec les doses indiquées. Ce qui pourrait se produire parfois, c'est une toux légère et passagère, incident bénin dû à une neutralisation insuffisante de l'huile. Dans ce cas, interrompre l'injection en cours. Utiliser uniquement l'huile présentée en ampoules, l'huile en flacons étant trop acide pour cette voie.

Les doses de début sont de 3, pour passer rapidement à 4, puis 5 cm³. Deux injections ou, mieux, trois par semaine.

VOIE INTRAMUSCULAIRE. — Les injections se font dans la fesse, aux lieux habituels d'injections, à la cadence de 4 à 5 cm³ ; l'huile se résorbe assez facilement.

Les injections sont indolores et, étant donné la fluidité du produit, ne présentent aucune difficulté.

On pourra utiliser la voie sous-cutanée chez les malades dont les fesses sont sensibles après un certain temps de traitement, mais il est conseillé de faire des injections sous-cutanées profondes et de n'utiliser cette voie que chez les malades dont la peau se sépare facilement du plan sous-jacent. Dans ce cas la résorption est facilitée.

Esters (Chaulmoogra et Gorli).

Les esters s'emploient par la voie intramusculaire.

Si les esters sont apparemment plus faciles à injecter que les huiles, ils sont quelquefois douloureux et on observe plus souvent des indurations.

Pratiquer l'injection très aseptiquement, lentement et faire suivre celle-ci d'un massage très léger. Si le malade tousse, c'est que du produit est passé dans le courant sanguin. Ceci est sans gravité, mais on l'évitera en aspirant avant d'injecter l'ester, de façon à s'assurer qu'on ne se trouve pas dans un vaisseau.

Les malades supportent moins bien les esters que les huiles.

Les esters sont irritants. Aussi il ne sera guère possible d'injecter plus de 4 cm³ trois fois par semaine.

L'emploi des esters par la voie sous-cutanée n'est pas recommandé.

Dans le cas d'indurations et parfois d'abcès aseptiques de la fesse, suspendre le traitement par cette voie et en utiliser une autre : huile en sous-cutanée ou intraveineuse. Traiter les indurations par des compresses chaudes ou inciser les abcès.

Traitements associés.

Une règle générale est de saturer le malade de produit antilépreux. On peut donc, chez un même malade, employer des voies d'introduction et des produits différents, soit simultanément, soit successivement.

Ainsi, chaque semaine, un malade pourra recevoir :

- une injection intramusculaire d'ester et une injection intraveineuse d'huile ;

ou bien :

- deux injections intraveineuses d'huile et un ester ;

ou encore :

- deux injections d'ester et une ou deux d'huile intraveineuse.

Le traitement standard en brousse peut être ainsi schématisé :

- huile par voie intraveineuse : 5 cm³, deux fois par semaine ;
- huile par voie intramusculaire : 4 cm³, deux fois par semaine ;
- esters par voie intramusculaire : 3 à 4 cm³, deux à trois fois par semaine.

Dans le cas où une seule injection hebdomadaire est possible, faire 5 cm³ d'esters.

L'activité thérapeutique des divers chaulmoogriques est sensiblement la même. La voie intraveineuse est cependant préférable, mais elle n'est pas d'une technique facile, en particulier chez les femmes et les enfants. D'autre part, elle n'est pas à généraliser, car il n'est pas possible pour l'instant de ravitailler suffisamment en ampoules tous les centres de traitement.

On rencontre des malades résistant à une médication et non à une autre. Les formes lépromateuses paraissent davantage justiciables d'un traitement par l'huile intraveineuse. Les autres formes sont parfaitement améliorées par les esters.

*
**

Toutes les variations de schémas thérapeutiques sont permises ; il faut saturer le malade, tout au moins pendant la première année de traitement. Au cours des années suivantes, un repos de deux à quatre semaines tous les six mois pourra être observé. Le traitement ne doit être interrompu que pendant les réactions lépreuses ou au cours d'affections intercurrentes qui touchent l'état général du malade.

*
**

Pour illustrer, nous nous permettons de publier ci-dessous des observations communiquées par M. le Médecin Commandant LAVIRON, directeur de l'Institut Marchoux, à Bamako.

OBSERVATIONS

Série Huile de chaulmoogra intraveineuse

OBSERVATION N° 1

T... S... — *Forme lépromateuse* : L 3.

Premiers examens le 16-6-1947. — Sexe : F, âge : 35 ans. — Poids : 40 kgr.

16-6-1947 :

Peau = +++ ; Mucus nasal = +++.

Ancienne malade, traitée de juin 1939 à juin 1941 par l'ester de Krabao, en intramusculaire et intradermique.

Présentait une forme lépromateuse L 3 avec un faciès léonin. Très améliorée en juin 1941, sollicite un mois de permission et revient six ans après.

En juin 1947 : très mauvais état général (poids : 40 kgr.). N'a pas suivi de traitement depuis son départ de l'Institut. Faciès léonin. Nappes lépromateuses sur le dos, les lombes, les fesses, la face externe des bras.

Mise à l'huile de chaulmoogra par voie intraveineuse, 2 cm³ deux fois par semaine.

22-12-1947 :

Poids : 44 kgr. 700. Faciès moins infiltré. Régression des nappes lépromateuses. Bon état général.

A reçu 41 injections d'huile de chaulmoogra par voie intraveineuse, soit 82 cm³.

15-6-1948. — Mucus nasal = ++.

Nettement améliorée au point de vue lésions : affaïssement partiel des lépromes et des nappes lépromateuses. Mais état général médiocre.

30-12-1948 :

Reprise de l'état général. Hospitalisée d'octobre à décembre pour plaie infectée du gros orteil gauche. Progression lente de l'amélioration.

A reçue dans l'année 98 injections et 196 cm³ d'huile de chaulmoogra intraveineuses.

Passe à 4 cm³ trois fois par semaine.

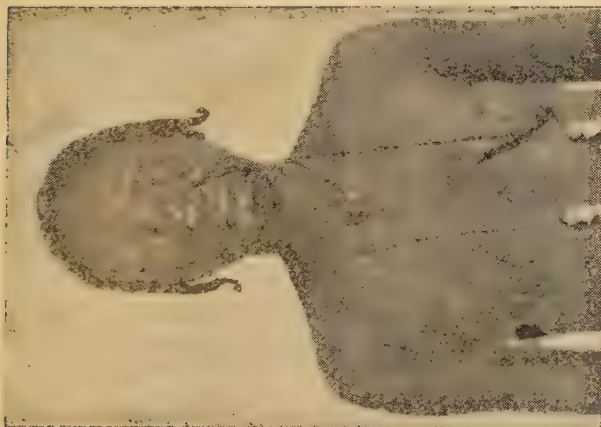
Août 1949 : Mucus nasal = ++++ Peau = ++++.

Très bon état général. Affaïssement marqué de toutes les lésions. Quelques éléments actifs encore dans la région interscapulaire.

Nettement plus améliorée au cours de ce semestre que durant l'année précédente.

A reçu 65 injections et 300 cm³ d'huile de chaulmoogra.

Reste au même traitement.



T. S. — Avant le traitement
24 décembre 1947.



T. S. — Après le traitement
août 1949.

OBSERVATION N° 2

N'T... W... — *Forme lépromateuse* : L².

Premiers examens le 25 février 1948. — Sexe : M.,
âge : 30 ans. — Taille : 1 m. 68. — Poids : 45 kgr. 500.

25-2-1948 : Recherche du B. de Hansen dans :
Mucus nasal = ++ ; Peau scar. = + ;
Goutte épaisse = 0 ; Ponct. gangl. = +.

Infirmier vétérinaire. — Malade depuis 1944. Apparition des taches en 1947. Traité longtemps pour syphilis.

A son entrée, état général médiocre. Dyschromie cuivrée de la face qui est infiltrée. Hélix flétris.

Tout le tronc et les membres supérieurs sont couverts de taches cuivrées bien infiltrées amorçant des nappes lépromateuses.

Cubitaux ++ et douloureux au palper.

Infiltration des mains et des doigts. Sur les membres inférieurs, dyschromie généralisée avec légère infiltration. Sensation de lourdeur sur les membres. Fatigabilité anormale à l'effort. Douleurs des extrémités.

15-6-1948 : Mucus nasal +.

Disparition presque complète des taches et de l'infiltration généralisée. Il demeure une simple dyschromie cuivrée sur le tronc, persistance des douleurs, mais, par contre, récupération des forces musculaires.

10-2-1949 : Mucus nasal : +.

Etat stationnaire des lésions depuis juin 1948. Reprise de l'état général (poids : 43 kgr. 800).

Diminution des douleurs localisées aux mains.

A reçu en 1948 : 83 injections intraveineuses, soit 166 cm³ d'huile neutre de chaulmoogra.

24-8-1949 : Poids : 46 kgr. 700. Mucus nasal = 0.
Peau = 0.

Persistance des douleurs des extrémités, qui seraient plus marquées après les injections.

A reçu dans le semestre 1947 : 57 injections et 144 cm³ d'huile de chaulmoogra intraveineuse.

TRAITEMENT PAR LE GORLI

Le gorli, médicament de base dans le traitement de la lèpre, est plus connu des chimistes que des médecins et a fait l'objet de nombreux travaux originaux. C'est le nom donné par les indigènes de la Sierra-Leone à une flacourtiacée : *Oncoba echinata* (Oliver), très répandue dans les forêts de la Sierra-Leone, de la Côte-d'Ivoire, du Libéria, de la Guinée. On la rencontre plus particulièrement dans les hautes vallées des rivières tributaires de l'Atlantique, coulant en direction NE - SW et traversant la Sierra-Leone et le Libéria. Mais les gros fournisseurs de l'Institut Marchoux sont les cercles de Macenta, N'Zérékoré et Guéckedou, en Guinée Française, qui peuvent envoyer chaque année les tonnes nécessaires à la préparation des médicaments anti-lépreux. Dans ces cercles, se trouvent des peuplements naturels et abondants d'*Oncoba echinata*, alors que dans les autres régions forestières les arbres, trop dispersés, rendent difficile la cueillette des fruits.

Ces graines de gorli sont noyées dans une pulpe à l'intérieur d'un fruit ressemblant à une « châtaigne » dont les piquants seraient flexibles. Elles ont une forme pyramidale rappelant un gros pépin de raisin.

L'analyse des graines donne les résultats suivants :

	D'après Jouatte	Laboratoire de l'Institut
humidité (en gr. %).	5.8	4.01
graisses (en gr. %).	46.6	41.96
matières protéiques.	17.5	19.95

glucides (par différence).	11.8	10.55
cellulose.	15.6	16.32
cendres.	2.7	7.21

Les graisses contenues dans les graines de gorli présentent les caractères ci-dessous :

	D'après Jouatte	Laboratoire de l'Institut	
		extract. solvant	extract. eau
Densité..... a 100	0 898	0 892	0 905
Indice d'acidité (en acide oléique).	4.5	5 2	7
Indice de saponification.....	192.4	193	191
Indice d'iode.....	97.7	102	98
Solidification des acides gras.....	+57°8	98	—
Matières grasses %.....	—	—	—
Matières insolubles dans ether.....	—	0.124	—
Indice de Hehner.....	—	92.66	—
Acides gras volatils.....	—	—	—
Pouvoir rotatoire.....	+52°5	49.9	+50°3

Au point de vue de sa constitution chimique, le beurre de gorli est composé de trois groupes de glycérides :

- A) Glycérides cristallisables dans l'acétone : 40 % env.
- B) Glycérides non cristall. dans l'acétone : 40 % env.
- C) Glycérides liquides. : 20 % env.

Le groupe A est constitué par :

- 85 % d'acide chaulmoogrique ;
- 15 % d'acide palmitique.

Le groupe B est constitué par :

- 80 % d'acide chaulmoogrique ;
- 10 % d'acide palmitique.

Le groupe C est constitué par :

- 70 % d'acide chaulmoogrique ;
- 10 % d'acide palmitique ;
- 20 % d'acide gorlique.

En résumé, la composition moyenne du beurre de gorli serait la suivante :

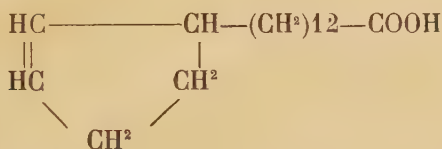
glycérides de l'acide chaulmoogrique.	80 %
glycérides de l'acide gorlique. . . .	8 %
glycérides de l'acide palmitique. . .	12 %

Les autres huiles anti-lépreuses : Taraktogenos et Carpatroche sont constituées, en dehors de faibles quantités d'acides palmitique et oléique, par des glycérides :

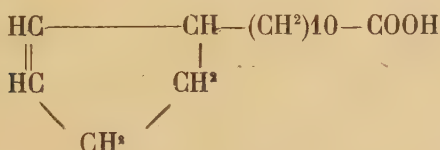
- 1° de l'acide chaulmoogrique ;
- 2° de l'acide hydnocarpique.

Le beurre de gorli diffère de ces huiles par l'absence d'acide hydnocarpique et par la présence d'un acide nouveau : l'acide gorlique.

L'acide chaulmoogrique est en C_{18} isomère de l'acide linoléique :

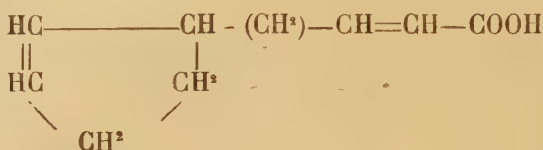


L'acide hydnocarpique est isomère en C_{16} :



L'acide gorlique enfin est en C_8 , comme l'acide chaulmoogrique, mais il possède une double liaison supplé-

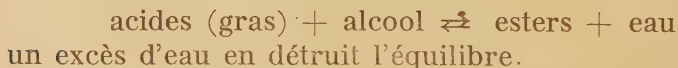
mentaire. On n'est d'ailleurs pas très bien fixé sur la place de cette double liaison, mais des considérations sur sa capacité d'addition vis-à-vis des hallogènes ont conduit à penser qu'elle devait se trouver dans la chaîne latérale, au voisinage de la fonction acide, et sa formule serait :



Le fort pourcentage du beurre de gorli en acides chaulmoogrique et gorlique, à pouvoir rotatoire élevé, laissait prévoir une action thérapeutique puissante, mais son point de fusion et sa consistance solide à la température ordinaire en interdisent l'utilisation directe dans les mêmes conditions que l'huile de chaulmoogra : il est donc nécessaire de l'estérifier.

L'inconvénient des esters est leurs caractères irritants qui déterminent parfois de la douleur à l'injection et des indurations pouvant aller jusqu'aux abcès aseptiques.

D'après LANCEPLEINE, le caractère irritant des esters serait dû à une neutralisation trop poussée qu'il ne faudrait pas chercher à atteindre. Un excès d'agent neutralisant pouvant produire des savons qui, pour être complètement éliminés, demandent un grand nombre de lavages. Or, la réaction d'estérification s'écrivant :



Ce seraient, ou ces savons mal éliminés, ou les acides gras mis en liberté par hydrolyse qui provoqueraient ces réactions locales mises sur le compte du caractère irritant des esters.

Toutes les formes de lèpres sont justiciables de la thérapeutique par le gorli. Déjà, en 1936, ROBINEAU, puis TISSEUIL, avaient constaté la plus grande activité de la médication par la voie intradermique sur les lèpres tuberculoïdes, et ils en avaient aussi affirmé la supériorité sur les autres chaulmoogriques des Indes ou d'Asie, tout au moins en ce qui concerne la rapidité d'action. Ceci demeure vrai pour la thérapeutique par voie intramusculaire.

La forme tuberculoïde est améliorée dans la proportion de 90 % ; dans la forme lépromateuse, l'amélioration, sans être aussi fréquente que dans la forme précitée, est cependant importante, même dans les cas avancés.

L'amélioration se traduit par une reprise de l'état général, la disparition ou la diminution considérable des douleurs osseuses, musculaires, névritiques, nodulaires, articulaires.

Les améliorations objectives sont plus facilement contrôlables et s'observent assez rapidement, c'est-à-dire à partir du troisième ou quatrième mois.

La maladie est stoppée dans quelque forme que ce soit.

Si l'on a à faire à une lèpre typiquement tuberculoïde, avec des macules brillantes, érythémateuse, à bordure large, bien marquée, on s'aperçoit, dès le troisième mois, c'est-à-dire lorsque le malade a reçu déjà de 60 à 80 cm³ d'ester de gorli, que cette zone surélevée se flétrit, se desquame insensiblement ; elle s'aplanit et en général, au sixième mois, elle ne présente plus qu'un très léger relief. Elle a perdu ce caractère érythémateux, signe de l'activité des taches. Cette régression se fait progressivement et, au bout d'un an environ, les macules ont le plus souvent disparu, sans laisser de trace, ou seulement une achromie ou une dyschromie discrètes, avec un tissu finement parcheminé.

Les troubles trophiques des extrémités s'améliorent

dans la mesure où cela est médicalement possible. Il n'y a cicatrisation des perforants qu'autant que les lésions sont superficielles. Dès que celles-ci sont profondes, elles relèvent du domaine chirurgical.

Dans la forme lépromateuse, tout est une question de degré de la maladie. Nous observons cependant les mêmes améliorations subjectives à tous les stades : disparition plus ou moins totale des douleurs articulaires, osseuses et nodulaires.

Au bout de six mois, la régression se manifeste déjà : les taches qui étaient surélevées, brillantes, infiltrées, perdent de leur achromie ; la peau, distendue par l'infiltration, se plisse finement et prend parfois un aspect de pelure d'oignon, les macules s'aplanissent et perdent tout caractère d'activité.

Dès que le stade du léprome est atteint, le pourcentage des améliorations est moins élevé, mais on observe cependant des améliorations parfois spectaculaires.

L'infiltration de la face, des extrémités et, en général, de tout le revêtement cutané, diminue sans être totale. Au bout de huit à dix mois de traitement, parfois davantage, on constate une amélioration certaine, indiscutable, puis il arrive un moment où l'on atteint un maximum d'amélioration qui ne peut être dépassé.

Quant à la stérilisation bactériologique, nous disons que nous n'y croyons pas dans ces formes lépromateuses avancées, mais ceci non seulement avec le gorli, mais encore avec toutes autres médications.

Ainsi nous pouvons dire que l'efficacité thérapeutique du gorli, après des années d'expérimentation et de traitement de masse, se maintient constante.

Quelles sont donc les raisons de l'activité particulière du gorli et de sa rapidité d'action ? Elles ne paraissent pas dues uniquement à sa forte teneur en acide chaulmoogrique car, dans l'huile de chaulmoogra, il en existe également associé à l'acide hydnocarpique,

d'une constitution chimique très voisine. (CH^2 en moins).

Il semblerait plutôt que ces propriétés soient impliquables à l'acide gorlique. RIVOALEN avait préparé, en 1938, du gorlate d'éthyle qui, expérimenté en injections intradermiques, avait amené une disparition rapide et définitive des taches.

L'acide gorlique possède donc une activité spécifique certaine (peut-être renforcée par une certaine proportion d'acide chaulmoogrique).

Posologie.

Il faut arriver à une imprégnation importante du malade dans un délai aussi court que possible.

Il est recommandé d'injecter 2 à 3 cm^3 deux fois par semaine. Des quantités supérieures et des injections trop souvent répétées provoquent des indurations qui nécessitent des interruptions de traitement qui vont à l'encontre du but recherché : une imprégnation rapide du malade.

L'addition de gaiacol (4 %) diminue l'action douloureuse et irritante des esters sans toutefois la supprimer.

Il n'y a pas intérêt à instituer des périodes de repos, tout au moins au cours de la première année. Pendant la deuxième année, on pourra prescrire un repos de traitement d'un mois tous les six mois, lorsqu'on aura constaté une cessation totale de l'activité des taches lorsqu'il s'agit de formes tuberculoïdes et à une régression importante des lésions dans les formes lépromateuses.

Ce n'est qu'après trois ou quatre ans, dans la lèpre tuberculoïde, lorsque aucune poussée évolutive n'aura été constatée, que l'on pourra passer au traitement d'entretien : 2 cm^3 une fois par semaine. Celui-ci devra être poursuivi pendant deux ou trois ans, puis stoppé,

mais le malade, restant sous surveillance médicale, le traitement sera repris aux premiers signes d'une nouvelle évolution.

En ce qui concerne le lépromateux, le traitement devra être poursuivi pendant de longues années avant de passer à la cure d'entretien.

Seule, la clinique permettra de décider des modalités de la thérapeutique.

(Article inédit, par LAVIRON et
LANCEPLEINE, de l'Institut Marchoux,
de Bamako).

Série Ester de Gorli

OBSERVATION N° 1

M... S... — *Forme lépromateuse* : L 3.

Premiers examens le 28-2-1948. — Sexe : M., âge : 20 ans. — Taille : 1 m. 53. Poids : 37 kgr.

9-3-1948 :

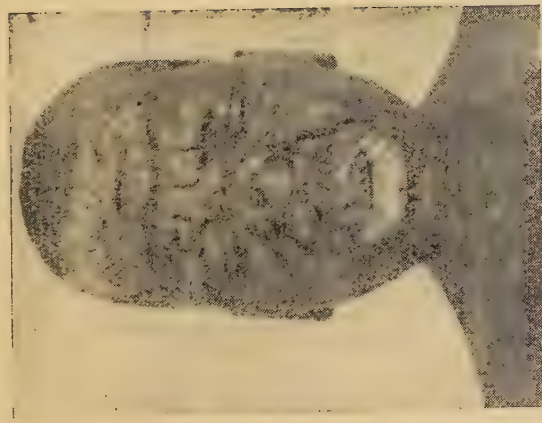
Gl. rouges = 4.360.000 ; Gl. blancs = 7.080 ;
Taux hém. = 90 % ; Mucus nasal = +++ ;
Peau = +++ ; Sang = + ; Gangl. = ++.

Antécédents : pas de lépreux dans sa famille, aucun contact reconnu avec des malades.

Début en 1945 par des taches aux cuisses, suivies un an après par d'autres taches, et apparition de l'infiltration de la face qui se généralise à tout le revêtement cutané.

28-2-1948 :

Présente : infiltration très importante de la face, avec accentuation des plis frontaux et des bourrelets intersourciliers ; nez effondré, avec gros nodules sur les ailes. Lèvres très épaissies et ulcérées. Lépromes florides sur la langue et la voûte palatine.



M. S. — Avant le traitement
28 février 1948.



M. S. — Après le traitement
août 1949.

Nappes lépromateuses des joues et du menton. Infiltration et déformation des oreilles. Dyschromie cuivrée du tronc, avec infiltration des téguments. Cyanose des avant-bras et des mains.

Cubitaux ++. Douleurs de la jambe gauche. Laryngite.

Mis en traitement par l'ester de gorli en mars 1948 à raison de 2 cm³ deux fois par semaine.

11-6-1948 : Mucus nasal =,+++.

Poids : 41 kgr. Très amélioré. Les nappes lépromateuses de la face sont encore appréciables, mais nettement affaissées. Bon état général.

Disparition des douleurs, légère amélioration de la laryngite.

14-2-1949 :

Poids : 43 kgr. 300. Grosse amélioration. Les bourrelets du front, l'infiltration de la face, des oreilles et des membres ont considérablement diminué. Ne souffre plus. La laryngite est en voie d'amélioration.

A reçu dans l'année 1948 : 73 injections de 2 cm³ d'ester de gorli, soit 146 cm³.

Passe à l'ester de gorli trois fois par semaine, à doses croissantes, 3, 4, puis 5 cm³.

22-7-1949 : Peau = +++ ; Mucus nasal = +.

Accentue son amélioration. La face est presque régulière ; les nappes lépromateuses ont presque complètement disparu, il ne persiste qu'une infiltration diffuse du visage. Cicatrisation complète des ulcérations des lèvres qui ont repris leur volume normal. Affaissement des lépromes de la langue et de la voûte palatine.

A reçu dans le semestre : 182 cm³ d'ester de gorli, soit au total depuis le début du traitement : 328 cm³ d'ester de gorli.

OBSERVATION N° 2

M... C... — *Forme lépromateuse* : L 2.

Premiers examens le 22-11-1946. — Sexe : M., âge : 17 ans. — Taille : 1 m. 72. — Poids : 51 kgr.

Le début remonte à 1944.

Présente une dyschromie cuivrée de la face avec nappes lépromateuses hyperchromiques et petits lépromes au front, à la région intersourcilière, aux tempes, pommettes et lèvre supérieure (voir document photographique).

Dyschromie cuivrée du tronc s'étendant sur les membres supérieurs, fesses, cuisses, avec infiltration localisée.

Nappes lépromateuses lombaires.

Cubitiaux : ++.

Ulcère malléole gauche, avec atrophie des muscles de la jambe.

Mis au sulfathiazol.

17-7-1947 : Mucus nasal = ++.

Lèpre évolutive. A reçu 25 injections de sulfathiazol cinnamylidénique.

Passe au traitement par l'ester de gorli, trois injections par semaine de 2 cm³.

17-12-1947 :

Amélioration très sensible. Les nappes lépromateuses de la face s'affaissent. Les oreilles sont moins infiltrées ; les lépromes de la nuque et de la base du cou ont disparu. Infiltration considérablement réduite de la région lombaire.

A reçu 52 injections de gorli : 104 cm³.

14-6-1948 : Mucus nasal = ++.

Amélioré, affaissement de tous les lépromes de la face et du tronc. Très bon état général. Poids : 55 kgr.

26-12-1948 :

Quelques bourrelets brillants sur les oreilles, surtout à gauche. Infiltration et relief sur les joues, le menton, les lombes. Réactivation des lésions bien que le malade se déclare amélioré.

26-8-1949 :

Les lésions signalées en février ont régressé, très amélioré.

A reçu depuis sa mise en traitement :

1947 : 104 cm³ d'ester de gorli.

1948 : 152 cm³ d'ester de gorli.

1949 (1^{er} sem.) : 116 cm³ d'ester de gorli.

Total : 372 cm³.

OBSERVATION N° 3

K... S... — *Forme tuberculoïde* : T 2.

Premiers examens le 12-2-1948. — Sexe : F., âge : 15 ans. — Taille : 1 m. 57. — Poids : 50 kgr. 400.

Taux hém. = 90 % ; Mucus nasal = 0 ;

Peau = 0 ; Sang = 0 ; Ponct. gangl. = 0 ;

Extrait anatomo-pathol. : forme tuberculoïde typique.

Antécédents : une sœur atteinte de forme nerveuse.

Le début de la maladie ne peut être précisé.

Apparition dans l'enfance de taches sur l'avant-bras droit qui envahissent rapidement tout le corps.

N'a jamais été traitée.

Présente : une large tache surélevée, brillante, achromique, couvrant la face, où ne persistent que quelques espaces de peau saine. Infiltration de la lèvre supérieure et œdème de la face.

Sur le tronc et les membres, nombreuses macules achromiques, brillantes, à bords nettement limités par une bordure sinueuse surélevée.

Cubitiaux : +, non douloureux à la pression.

Douleurs des extrémités.

Mise au traitement par l'ester de gorli en mars 1948.

8-6-1948 : Mucus nasal = 0.

Début d'amélioration.

Nette atténuation de l'œdème de la face, où il ne persiste plus qu'une légère infiltration de la lèvre supérieure.

Disparition des douleurs des extrémités.

La bordure surélevée des taches commence à s'affaïsser, elles ont perdu en partie leur achromie, se sont pigmentées et sont moins visibles.

Décembre 1948 : Mucus nasal = 0.

Très nette amélioration. La majorité des taches sont complètement inactives ; à peine visibles, elles ont perdu leur achromie, leur bordure s'est complètement affaïssée. Quelques éléments présentent encore un certain degré d'activité.

Très bon état général. Poids : 55 kgr.

A reçu depuis le début du traitement : 73 injections d'ester de gorli de 2 cm³, soit : 146 cm³.

OBSERVATION N° 4

D... D... — *Forme tuberculoïde* : T 2.

Premiers examens le 17-4-1948. — Sexe : M., âge : 24 ans. — Poids : 62 kgr.

Recherche du B. de Hansen dans : Peau = 0 ;
Mucus nasal = 0 ; Gang. = 0.

Malade depuis 1940. A fait un premier séjour à l'Institut de novembre 1943 à janvier 1946 pour lèpre tuberculoïde : la face et le tronc sont envahis de macules du type tuberculoïde.



D. D. — Avant le traitement
juin 1947.



D. D. — Après le traitement
juin 1948.

Très amélioré par le traitement au gorli, demande sa mise en exeat en janvier 1946.

Revient en avril 1947 : la face et le corps sont entièrement couverts de taches actives, avec une bordure nette et surélevée.

Cubitaux : ++, non douloureux. Pas de plaies, pas de douleurs.

Après un premier essai de traitement par le sulfathiazol cinnamylidénique de mars à juillet 1947, qui n'a pas amené de régression de l'état des lésions, le malade est mis à l'ester de gorli intramusculaire.

10-12-1947 : Mucus nasal = 0.

Légère amélioration. Taches nettement moins actives, leur bordure s'est affaissée. 41 injections : 82 cm³ de gorli.

7-6-1948 :

Amélioration marquée. Les taches sont toujours visibles, mais planes et inactives. Recoloration partielle de la peau.

20-12-1948 : poids : 72 kgr.

Excellent état général ; atténuation très marquée de l'activité des taches qui persistent, mais ont perdu leurs caractères d'activité. La peau reprend en certains endroits sa coloration normale.

25-7-1949 :

Quelques éléments ont encore regressé depuis décembre, mais, le long du sternum, quelques éléments extrêmement apparents, avec une bordure papuleuse, demeurent.

A reçu depuis sa mise en traitement :

en 1948 : 184 cm³ d'ester de gorli.

1^{er} semestre 1949 : 168 cm³ d'ester de gorli.

Total : 352 cm³ d'ester de gorli.

TRAITEMENT PAR L'ASIATICOSIDE

1^o Constitution chimique de l'Asiaticosa.

Le *Centella asiatica* (Urban) (*Hydrocotyle asiatica* L.) est une plante de la famille des Ombellifères. Des infusions de cette plante sont utilisées aux Indes et à Madagascar contre la lèpre. Elle est également mentionnée dans la Pharmacopée française de 1884.

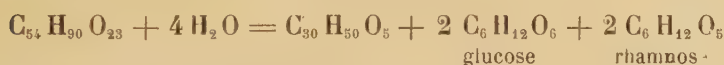
BONTEMPS a rapporté, en 1942, l'isolement, à partir de la *Centella asiatica*, d'un glucosate cristallin qu'il a appelé asiaticosate. DEVANNE et RAZAFIMAHÉRY ont proposé la formule $C_{21}H_{34}O_{11}$ pour ce glucosate et ont déclaré que l'hydrolyse donne une molécule de glucose et un aglucone amorphe $C_{15}H_{24}O_8$.

Nous avons récemment commencé l'étude de la constitution chimique de l'asiaticosate en employant la matière cristalline produite à l'échelle d'une plante-pilote à Tananarive (Madagascar). Après trois recristallisations à partir d'alcool dilué, nous avons obtenu des prismes incolores 230-233° (décomp.) (α) $D = -14^\circ$ (dans l'alcool). L'analyse élémentaire et la composition des produits de l'hydrolyse s'accordent avec la formule $C_{54}H_{90}O_{23}$ ou $C_{54}H_{88}O_{23}$ pour l'asiaticosate (trouvé : C, 58, 18, 58, 38 ; H, 8.32, 8.25 ; calculé pour $C_{54}H_{90}O_{23}$: C, 58.54 ; H, 8.21 pour 100).

L'hydrolyse acide ou alcaline de l'asiaticosate se produit remarquablement vite et donne un aglucone et deux sucres différents. Ces derniers ont été identifiés

comme étant du glucose et du rhamnose, par la préparation de dérivés cristallins et par chromatographie de partition sur le papier. Une détermination quantitative du rhamnose par la méthode de Nicolet et de Shinn indique la présence de deux molécules de rhamnose pour un molécule d'asiaticoside (trouvé : 28,98 pour 100 de rhamnose ; calculé : 29,63 pour 100). La rotation optique du mélange de sucre formé par l'hydrolyse et la force de réduction, comme déterminée par la méthode de Bertrand, démontre que l'asiaticoside contient deux molécules de C—glucose et deux molécules de L —rhamnose.

L'aglycone de l'asiaticoside est un acide triterpène $C_{30}H_{48}O_5$ et $C_{30}H_{50}O_5$ que nous nous proposons d'appeler *acide asiatique*. L'hydrolyse de l'asiaticoside procède alors selon l'équation suivante :



L'acide asiatique libre est très difficile à cristalliser (point de fusion 240-244°, après purification par son sel de sodium, point de fusion 340°), mais son ester de méthyle, obtenu par méthylation avec le diazométhane ou le sulfate de diméthyle, se cristallise facilement (aiguilles, point de fusion 225° (corr.)) · (a) $D = +52^\circ$ (dans l'alcool) et analyse correctement pour $C_{31}H_{50}O_5$ ou $C_{31}H_{52}O_5$ (trouvé : C. 73.83, 73.99 ; H, 10.29, 10.30 ; OCH_3 , 6.14 pour 100 (WEILER, Oxford) ; C. 73.71 ; H, 10.13 ; OCH_3 , 6.35 pour 100 (MANSER, Zurich) ; $C_{31}H_{50}O_5$ demande C, 74.03 ; H, 10.05 ; OCH_3 , 6.17 pour 100. $C_{31}H_{52}O_5$ demande C. 73-74 ; H. 10.40 ; OCH_3 6.14 pour 100). Les déterminations de ZEISEL confirment, sans le moindre doute, la grandeur de la molécule.

La déshydrogénation de l'acide asiatique avec le charbon de palladium ou le selenium donne un hydrocar-

bone dont le picrate et le styphnate ne manifestent aucun abaissement au point de fusion avec les dérivés correspondants du sapotalène (1 : 2 : 7 — triméthyl-naphtalène), le produit typique de déshydrogénation des triterpènes. Les réactions de couleurs typiques des triterpènes sont également positives.

Les points de fusion, les rotations optiques ainsi que le comportement physique et chimique des différents dérivés de l'acide asiatique offrent une grande similitude avec ceux des autres acides triterpènes du groupe B — amyryne ; ainsi tout concorde à renforcer l'hypothèse selon laquelle le squelette du carbone de l'acide asiatique est le même que celui de la B — amyryne (HAWORTH, RUZICKA).

Deux des atomes d'oxygène de l'acide asiatique sont expliqués par le groupe carboxyl ; les trois autres forment des groupes hydroxyles. Deux de ces derniers appartiennent à un groupe 1 : 2 -glycol, car l'oxydation avec le tétra-acétate de plomb se produit rapidement à la température de la chambre et fournit une substance se précipitant avec 2 : 4 -dinitrophénylhydrazine. La présence d'un tel 1 : 2 -glycol groupe semble constituer un nouveau trait des acides de triterpène naturel. La composition des acétates cristallins tirés de l'ester de méthyle asiatique fait encore actuellement l'objet de recherches.

La présence d'un double lien dans l'acide asiatique est indiquée par la formation d'un bromo-lactone, semblable à celui de l'acide oléanolique ou hédéragénine ; le tétranitrométhane produit une couleur légère avec l'acide asiatique ou son ester de méthyle.

L'ester de méthyle de l'acide asiatique est très difficile à saponifier, comme celui de semblables acides de triterpène contenant un groupe tertiaire de carboxyl. Lorsqu'on traite l'ester de méthyle, au point de fusion de 225° avec 15 pour 100 d'acide hydrochlorique, il est isomérisé en un nouvel ester : point de fusion : 170°.

Par chromatographie sur alumina de l'ester de méthyle brut, point de fusion : 225°, nous avons isolé une petite quantité d'ester de diméthyl $C_{32}H_{52}O_5$, point de fusion : 262° (trouvé : C, 73.71 ; H, 10.23 ; OCH_3 12.3 ; $C_{32}H_{52}O_5$ demande C, 74.35 ; H, 10.17, OCH_3 12.38 pour 100).

L'asiaticoside étant une substance neutre, il semble que les sucres soient attachés au groupe du carboxyl ; la facilité de la saponification laisse supposer que les quatre molécules de sucre sont attachés de cette manière. LYTHGOÉ et TRIPPETT ont fait des observations analogues avec le centelloside.

Une comparaison de notre substance avec celles que l'on prépare à Cambridge à partir de la *Centella asiatica*, en provenance de Ceylan, a prouvé que nous possédions certainement des composés différents. Nous sommes heureux de déclarer que nous restons en contact avec le Docteur LYTHGOÉ en ce qui concerne l'étude de ces acides de triterpène.

P. BOITEAU, ABUZAS, E. LEDERER, J. POLONSKY.
24 août.

Institut de Biologie Physico-Chimique,
13, rue Pierre-Curie, Paris (v^{me}).

(Traduit de l'anglais. *From Nature*,
vol. 163, p. 258, february 12, 1949).

ACIDES DE TRITERPÈNE

Très peu de temps après l'annonce en Grande-Bretagne que la *Centella asiatica* contenait un dérivé du glucose se montrant efficace dans le traitement de la lèpre, nous avons entrepris un examen de la plante en vue d'étudier la constitution chimique et les propriétés thérapeutiques de la matière active. Dans la présente

note, les résultats des analyses effectuées avec le lissu de la plante desséchée en provenance de Ceylan sont exposés. Nous sommes profondément reconnaissant envers le docteur J.-L. SIMONSEN, directeur du « Colonial Products Research Council », de l'aide qu'il nous a donnée pour recueillir cette matière et de son intérêt vis-à-vis de nos recherches.

Nous n'avons pu déceler aucun dérivé du sucre du type de l'asiaticoside, mais trois acides de triterpène ont pu être isolés sous une forme pure, bien qu'amorphe. Il nous a semblé que ces derniers étaient très probablement reliés à l'aglycone amorphe de l'asiaticoside, lequel a été décrit comme produisant une couleur rouge avec l'acide sulfurique, réaction considérée comme coutumière en ce qui concerne les dérivés de triterpène.

Le composant majeur de notre mélange de triterpène, pour lequel nous proposons le nom d'« acide centoïque », a été séparé, comme le sel de potassium peu soluble (longues aiguilles) et purifié avec du sel de brucine, qui forma des plaques à partir de l'alcool (α) $D = 39$ (pyridine). L'acide libre, sous forme de poudre amorphe (α) $D = + 44^\circ$ (d'alcool), a fourni des données analytiques qui le présentent comme un acide monobasique $C_{30}H_{48}O_6$. Il paraît être un acide normal de triterpène pentacyclique, étroitement analogue, à part sa teneur plus élevée d'hydroxyl, à l'acide oléanolique. Après déshydrogénation avec le sélénium, il a produit du sapotalène. Bien que résistant à l'hydrogénation, il contient une double liaison, étant donné qu'avec le tétranitrométhane une couleur jaune fut obtenue non sans quelque difficulté. Parmi ses dérivatifs, ceux qui suivent ont été obtenus analytiquement purs, bien qu'aucun d'eux ne soit cristallisé : un ester de méthyl (α) $D = + 36^\circ$ (alcool) stable dans les alcalis et acides chauds et dilués ; un triacétate d'ester de méthyle (α) $D = + 7^\circ$ (alcool) contenant un groupe libre d'hydroxyl

(ZEREWITINOFF) ; un produit de dissociation (fission ?) de périodate $C_{30}H_{46}O_6$ (α) $D = + 92^\circ$ (alcool), demandant pour sa formation un mole de l'oxydant ; et une bromolactone. L'acide centoïque, par conséquent, contient un carboxyl tertiaire et quatre groupes d'hydroxyl, dont deux sont présents dans un cycle : 1 : 2 système de glycol.

Les deux autres acides de triterpène du tissu de *Centella* desséchée ont également été reconnus comme contenant un groupe de carboxyl tertiaire, une double liaison (bond) ? inerte et un système de glycol de 1 : 2. Celui présent dans la plus grande quantité — qu'on a proposé d'appeler « acide centellique » — a été séparé en utilisant la haute solubilité de son sel de potassium. Le sel de brucine formait des agglomérations d'aiguilles semblables à des boulettes (α) $D = - 44^\circ$ (pyridine) dont l'acide libre fut régénéré comme une poudre amorphe (α) $D = + 36^\circ$ (alcool). Les résultats analytiques et de titrage ont démontré qu'il s'agissait d'un acide monobasique $O_{30}H_{48}O_6$. De même que les caractéristiques moléculaires ci-dessus mentionnées, il contient probablement deux groupes hydroxyl de plus. Mais la preuve, sur ce point, n'est pas encore très nette. On découvrit le troisième acide en petites quantités seulement. Contrairement aux autres, on put le précipiter de l'alcool dilué avec de l'acétate de plomb. Après une nouvelle purification par le sel de potassium (longues aiguilles) on l'obtint sous forme de poudre amorphe. $C_{30}H_{48}O_5$ (α) $D = + 38^\circ$ (alcool).

Il était certainement très important de savoir si quelques-uns des acides ci-dessus étaient identiques ou non à l'aglycone de l'asiaticoside, et, tout récemment, nous nous sommes mis en rapport avec le docteur E. LEDERER, qui fait actuellement des recherches sur l'asiaticoside à Paris. Nous avons comparé nos résultats respectifs sur ces substances, et le docteur LEDERER nous a très aimablement fourni des échantillons de l'asiati-

coside et de l'ester de méthyl cristallin de son aglycone, l'acide asiatique. Nous sommes heureux de profiter de cette occasion pour le remercier de sa courtoisie. Lui et ses collègues ont démontré que l'acide asiatique était un acide triterpène ayant des propriétés étroitement analogues à celles de nos propres acides et avec la formule moléculaire $C_{30}H_{48}O_5$. Une comparaison directe a été faite avec notre acide $C_{30}H_{48}O_5$ et l'on a constaté qu'elles n'étaient pas identiques, mais seulement des composés isomériques.

Nous avons l'intention de rester en contact avec le docteur LEDERER et d'étendre nos recherches à ces acides triterpènes.

S.-C. BHATTCHARYYA, B. LYTHGOÉ.

Laboratoire Chimique de l'Université,
Cambridge, 24 août.

LE CENTELLOSIDE

On a démontré que des spécimens de la *Centella asiatica*, cultivée à Madagascar, contenaient de l'asiaticoside, substance considérée comme ayant de la valeur dans le traitement de la lèpre. LEDERER, BOITEAU et leurs collègues ont démontré que l'asiaticoside est un dérivé de glucose de rhamnose d'un acide triterpène, l'acide asiatique ($C_{30}H_{48}O_5$). Par ailleurs, on a suggéré qu'il pouvait se trouver dans la plante fraîche une forme oxydée d'asiaticoside, plus facilement soluble dans l'eau.

Les travaux effectués dans ce laboratoire ont démontré que le tissu de *Centella asiatica* desséchée en provenance de Ceylan ne contenait pas d'asiaticoside ou de composé similaire, mais deux acides de triterpène $C_{30}H_{48}O_6$, étroitement reliés à l'acide asiatique, et également des traces d'un troisième isomérique. Il a semblé

probable que ces deux triterpènes exempts de sucre pouvaient provenir d'un résultat d'une action de l'enzyme sur l'un ou plusieurs des dérivés du sucre existant dans la plante fraîche, et l'on présente actuellement des témoignages qui renforcent cette opinion.

Lorsqu'on analysa des extraits à l'alcool du tissu de la plante fraîche de Ceylan, on y trouva des acides libres de triterpène en trop petite quantité pour en permettre l'identification. Dans une fraction des extraits, cependant, on trouva du triterpène combiné en quantité considérable. Cette fraction fut purifiée très largement et l'on y trouva seulement de légères traces de sucre libre (comme indiqué par la chromatographie sur papier), mais on ne put y découvrir aucune matière cristalline. Nous pensons, néanmoins, qu'elle consiste substantiellement en une substance unique contenant un acide triterpène en combinaison avec un système de sucre. Ses propriétés chimiques ressemblent beaucoup à celles de l'asiaticoside et, en conséquence, nous proposons qu'elle soit appelée « centelloside ».

Le centelloside forme une gomme neutre jaune pâle, extrêmement soluble dans l'eau et beaucoup moins soluble dans l'alcool anhydreux. Lorsqu'on le chauffe, il réduit la solution de Fehling. Les acides dilués en libèrent des sucres de réduction et un acide triterpène, identifié comme acide centellique par conversion en sel de brucine cristallin.

La solution de sucre subsistant après enlèvement de l'acide centellique de l'hydrolysate a été examinée selon des techniques diverses. On identifie le glucose par une chromatographie sur papier comme dérivé de l'osatriazole de phényle. Une application qualitative et quantitative de la réaction de Seliwanoff démontra la présence de kétose. La rotation optique de la solution l'identifie comme étant de la fructose. Le rhamnose, qui est un composé de l'asiaticoside, était absent. L'estimation de la puissance totale de réduction et du for-

maldéhyde produit par oxydation avec le périodate, ajoutée aux données précédentes, donna, pour le centelloside la composition suivante : acide centellique : glucose : fructose = 1 : 10 : 2 (mol).

Etant donné qu'on ne possède pas la preuve de l'homogénéité de la préparation, ces chiffres doivent être considérés comme provisoires, mais ils montrent que le centelloside comporte un système de sucre plus grand que l'asiaticoside, et la nature hydrophilique est probablement due à ce fait et à la teneur en fructose.

Une propriété du centelloside qui appelle des commentaires spéciaux est son comportement avec l'alcali chaud dilué, qui libère rapidement le sel de l'aglycone, tandis que la destruction du sucre colore la solution en jaune. Cette haute labilité à l'alcali fait considérer, comme peu probable qu'une partie quelconque du sucre soit attachée glyco-géniquement aux groupes d'hydroxyl de triterpène, et cela est suffisant pour expliquer l'action sur la solution de Fehling sans supposer un libre centre de réduction dans le système du sucre. L'aglycone, acide centellique, ne possède pas de propriétés réductrices.

La nature neutre du centelloside laisse supposer tout de suite que le lien entre le sucre et le triterpène est du type ester. On doit se rappeler cependant que le carboxyl de l'acide centellique est « sterically » ? contrarié, comme celui de l'acide oléanolique, et l'on a constaté que le comportement de deux dérivés de glucose synthétique de ce dernier s'accordait avec les expectatives théoriques et divergeait de celui du centelloside. L'1-B-glucose d'oléanolyl. Point de fusion : 216-218° (décomp.) (α) $D = +46.5^\circ$ (alcool) est hydrolysé par les acides, mais stable vis-à-vis des alcalis. Le 6-glucose (acétyloléanolyl), point de fusion 235° (décomp.) (α) $D = +81^\circ$ (alcool, bien que détruit par les alcalis, est stable avec les acides. La labilité à l'alcali du centelloside demeure inexpliquée, et l'on recherche la clari-

fication, *inter alia*, par la préparation d'esters centelliques de sucres différents.

Il est intéressante de noter que la variété ceylanaise de la *Centella asiatica* ne produit apparemment pas d'asiaticoside, mais seulement ce composé très proche. Nous ne sommes pas compétents pour décider si cet état de chose est dû à une différence morphologique ou à une différence d'habitat ou de saison.

Nous sommes obligés au docteur J.-L. SIMONSEN, directeur de « The Colonial Products Research Council », et au docteur R. CHILD, directeur du « Coconut Research Scheme », Luniwila, Ceylan, pour nous avoir fourni les plantes fraîches nécessaires ; ces plantes furent identifiées botaniquement au Département de l'Agriculture de Peredeniya, Ceylan.

B. LYTHGOÉ, S. TRIPPETT.

Laboratoire Chimique de l'Université,
Cambridge, 24 août.

2° Mode de traitement par l'asiaticoside et conclusion à en tirer.

La diversité des opinions exprimées à la dernière conférence de La Havane sur la valeur des remèdes employés jusqu'à ce jour démontre clairement qu'aucun remède ne remplit les conditions que nous nous sommes assignées : action du remède dans tous les cas traités depuis le début du traitement ; action se maintenant d'une manière constante (naturellement à des vitesses variées) jusqu'à ce que le malade soit « nettoyé ».

C'est précisément parce que, jusqu'en 1938, aucun des médicaments employés ne remplissait ces exigences que nous avons essayé de résoudre le problème avec une nouvelle méthode. On a communément observé dans tous les pays du monde où sévit la lèpre que les indigènes ont découvert une ou plusieurs plan-

tes à laquelle ou auxquelles un pouvoir de guérison a été attribué, souvent avec juste raison. Notre but a été d'étudier ces plantes et d'examiner leurs aspects botanique et thérapeutique. Un choix a été fait à Madagascar parmi une vingtaine de plantes (y compris la *Flacourtiaceae*).

L'attention a été attirée sur l'une d'entre elles, d'abord par BOILEAU, à l'Ile Maurice, en 1850, ensuite dans une étude synthétique remarquable élaborée par le docteur CLÉMENT-DARUTY DE GRANDPRÉ (dans le *Bulletin de la Société Médicale de l'Ile Maurice*, décembre 1887, et qui contient la bibliographie complète jusqu'en 1887).

La plante dont il s'agit est l'*Hydrocotylus asiatica*, une ombellifère. En plus des facilités fournies par les études déjà faites sur la botanique et la chimie de la plante, le fait qu'elle est largement répandue dans les hauts-plateaux de Madagascar et qu'on peut se la procurer en quantités suffisantes, nous a amené à concentrer nos premiers efforts de recherches thérapeutiques sur cette plante.

Les grandes lignes de nos recherches ont été les suivantes :

- 1^o Etude thérapeutique de l'extrait alcoolique de la plante entière ; son emploi par la bouche.
- 2^o L'étude thérapeutique des résines ; résultat nul, mais preuve d'une propriété toxique.
- 3^o Etude thérapeutique d'un composant appelé « Vellarine » par l'auteur cité ci-dessus, produit auquel le pouvoir curatif de la plante a été attribué ; résultat nul, mais toxicité évidente.

Tandis que nous poursuivions nos essais thérapeutiques avec l'extrait alcoolique tiré de la plante entière et que nos premiers résultats se trouvaient confirmés, nous demandions à BONTEMPS, chimiste et pharmacien du corps médical, d'entreprendre dans notre Labora-

toire du Service de la lèpre, à Madagascar, des travaux de recherches en vue de déterminer le principe actif, lequel, à notre opinion, pouvait être seulement un alcaloïde ou un glucoside.

Entre temps, notre premier rapport sur le sujet fut publié en 1939, et, un an plus tard, BONTEMPS fit paraître son papier sur un nouvel hétéroside appelé asiaticoside, dont l'étude thérapeutique fut immédiatement entreprise.

Cela nous permit de prouver la solidité de notre théorie et d'attribuer à la nouvelle substance cristallisée les propriétés curatives reconnues à la plante.

C'est seulement en 1945 que notre travail de recherches put être repris par l'étude de la solubilité de la substance, sa méthode d'application, son dosage, sa valeur thérapeutique et de pharmacologie.

Nous allons donner ci-dessous le résumé des résultats de nos travaux.

LE REMÈDE.

L'asiaticoside est une substance cristallisée $C_{25}H_{34}O_8$. Sa formule complète n'a pas encore été établie. Apparaissant toujours sous les mêmes constantes physiques, c'est une substance bien définie.

Insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool ou la pyridine, elle se montre tout d'abord difficile à utiliser en thérapeutique et fut administrée seulement par la bouche.

Plus tard, on essaya les deux méthodes suivantes pour obtenir la solubilité :

1° Par un système de solubilisation indirecte inaugurée par MATHIS, du Muséum d'Histoire naturelle de Paris, modifiée par PHILIBERT, chimiste et pharmacien à l'Institut Pasteur de Tananarive. C'est une solution de 2 pour 100, jaune clair, stable, que nous utilisons à présent dans la plupart des cas.

2° Par une méthode d'oxydation, difficile, lente, d'un petit rendement (5 p. 100 de l'asiaticoside employée), mais **donnant** une substance appelée oxyasiaticoside, hautement soluble dans l'eau et facilement utilisée.

Pour des doses égales, la valeur thérapeutique de ces deux formes est pratiquement la même.

DOSAGE.

Deux voies d'introduction sont employées. La méthode sous-cutanée que nous avons tout d'abord utilisée et la méthode intraveineuse que nous employons maintenant exclusivement pour les adultes.

La méthode sous-cutanée, qui semble plus facile, fut utilisée en premier lieu. Elle nous permit de nous assurer que, selon le test proposé par TISSEUIL, tout remède actif dans la lèpre, lorsqu'on l'inoculait intra-dermiquement autour d'une lésion visible, amenait sa disparition rapide. Mais nous ne fûmes pas longs à nous apercevoir que, par cette méthode, certains de nos malades, après les premiers résultats satisfaisants, manifestaient une thermo-résistance acquise définie qui, temporairement, disparaissait d'elle-même après l'arrêt du traitement, ou encore, si le remède était administré par voie intraveineuse. C'est pourquoi nous abandonnâmes vite la méthode sous-cutanée, sauf pour les enfants au-dessous de 15 ans.

La méthode intraveineuse fut adoptée seulement après des tests expérimentaux prolongés sur des chiens au Laboratoire vétérinaire de l'Institut Pasteur de Tananarive. Aucune réaction, soit locale, soit générale, ne fut observée. Aucun changement dans le nombre des globules rouges, mais une augmentation importante des globules de mât (mastcells ?) ou larges leucocytes mononucléaires, en partie aux dépens des lymphocytes et des leucocytes polynucléaires.

Le dosage se présente comme suit :

intra-musculairement : 2 à 6 centigrammes selon l'âge jusqu'à 15 ans, au delà, jusqu'à 20 centigrammes ; deux fois par semaine ;

par voie intraveineuse : 6 à 10 centigrammes, rarement 12 centigrammes, deux fois par semaine.

Que ce soit par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse, le remède ne provoque aucune réaction locale, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané ou dans la paroi veineuse. Il ne cause absolument aucune douleur.

Nous n'avons observé aucune réaction générale au cours des heures qui ont suivi l'injection.

RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES.

Les résultats sont plus ou moins rapides selon le stade de la maladie, la nature des lésions et l'âge du malade.

Pour indiquer les résultats, il est plus facile d'adopter la nomenclature de la lèpre et de diviser les symptômes en deux groupes : la forme nerveuse et la forme du lépromes.

1^o La *forme nerveuse pure* se rencontre rarement. Elle s'accompagne le plus souvent non seulement de taches plus ou moins décolorées, mais de maladies de la peau : lépriides et tuberculides.

Ces dernières affections sont les premières à manifester un changement.

L'enflure en évolution qui constitue la partie excentrique et envahissante de la lésion, s'aplatit, pèle et disparaît complètement ; la repigmentation qui commence dans le centre s'étend à l'extérieur et la marque disparaît entièrement, tandis qu'en même temps la sensibilité réapparaît complètement.

Les bobos perforants, les panaris, se nettoient et guérissent. Il arrive souvent que la disparition finale du mal se produise par étapes, la lésion s'ulcérant deux ou trois fois, mais chaque fois moins profonde et présentant un aspect plus sain jusqu'à ce qu'enfin la cicatrice devienne nette, flexible et permanente.

Pendant ce processus, toutes les zones anesthésiques disparaissent graduellement avec, parfois, des périodes de démangeaisons intenses avant que la sensibilité ne revienne entièrement.

En ce qui concerne les lésions nerveuses et les déformations trophiques, leur régression est plus ou moins rapide. L'élévation prononcée de la jambe disparaît, la paralysie des nerfs facial et cubital s'améliore, l'arthrite déformante des doigts disparaît, les creux des muscles thénars ou hypothenars en inter-osseux (ou inter-carpiens) se remplissent par la croissance du muscle lui-même et la couleur blanchâtre de la peau redevient normale. Les poils du corps et les sourcils poussent de nouveau.

DEUX CAS SUR CINQUANTE.

A. — Il y a trois ans, au début de nos expériences, alors que nous possédions seulement une solution d'asiaticoside de qualité imparfaite et pénible à injecter, nous avons soigné une jeune femme, originaire de La Réunion, qui se présentait, tenant avec difficulté un enfant nouveau-né dans ses bras ; elle se plaignait de le laisser tomber souvent. Son visage était entièrement dépourvu de cils et de sourcils et ses traits immobiles, ses mains en forme de serres et ses avant-bras avaient perdu toute sensibilité. L'élévation de son pied gauche lui rendait difficile la montée et la descente des escaliers.

Après une année de traitement difficile et lassante, cette femme pouvait tricoter sans difficulté et descen-

dre les escaliers avec son bébé de 15 mois dans les bras, sans tenir la rampe. Son visage était redevenu absolument normal. Cette guérison persista sans aucune prolongation de traitement.

B. — Un homme, originaire de La Réunion, âgé d'environ 40 ans, arrive sur une civière ; son corps était recouvert de plaques d'ichtyose et de sclérodémie ; une parésie des membres inférieurs l'empêchait de marcher ; ses mains étaient en forme de serres et les ongles rentraient dans les paumes ; il ne pouvait ni manger ni boire et devait être nourri à la main. L'anesthésie de toute la surface de la peau était à peu près complète. La première tache datait de six mois auparavant. Evolution très rapide.

Après trois mois de traitement, l'ichtyose et le sclérodémie avaient disparu, laissant à leur place des taches pourpres avec enflure circulaire ressemblant à des léprides non-évolutifs. Le malade marchait déjà depuis plus d'un mois. Sa main droite, où les lésions n'étaient pas aussi anciennes, avait regagné son fonctionnement normal au fur et à mesure que les muscles thénars et hypothénars s'étaient guéris et le pouce pouvait s'opposer aux autres doigts. Le malade pouvait assurer lui-même ses propres besoins.

Au commencement du sixième mois, toute trace d'affection de la peau avait disparu, sa main gauche, dont les lésions étaient les derniers symptômes persistants, avait regagné ses muscles thénars et hypothénars ; le malade pouvait ouvrir et étendre la main et presser ensemble son pouce et son auriculaire ; les muscles inter-osseux avaient retrouvé leur volume ; le muscle inter-osseux du milieu seulement se reconstituait lentement et les mains conservaient une forme de cloche avec des troubles trophiques autour de la première articulation du doigt du milieu. Ces lésions disparurent lentement et, au cours du neuvième mois, permirent un

usage pour ainsi dire normal de la main gauche. Evolution progressive vers la guérison.

2^o *Forme cutanée.* — L'évolution vers une amélioration est d'autant plus rapide que les lésions sont plus récentes et moins nombreuses.

Les zones infiltrées sont les premières à disparaître ; après une période d'intense congestion, elles s'aplatissent et reprennent leur consistance normale. Cet aplatissement rapide amène souvent la levée d'un grand nombre de petits nodules semblables à l'acné et contenant des bacilles de Hansen, lesquels, après avoir suppuré modérément, disparaissent et laissent subsister un éparpillement de cicatrices pigmentées ayant la grosseur d'une tête d'épingle.

En raison de cet aplanissement rapide, la lépromata et les nodules implantés dans cette zone infiltrée paraissent en relief, avec une forme générale plus précise.

La lépromata disparaît de deux manières.

La lépromata plate et les nodules se réabsorbent eux-mêmes, laissant une cicatrice pigmentée dans laquelle on ne trouve pas trace de bacilles et de lésion de défense (tests pathologiques, par Radaody RALAROSY, de l'Institut Pasteur de Tananarive). La peau, dont la texture est normale, a seulement une zone pigmentée plus épaisse.

Des lépromates plus vieilles et organisées se comportent comme des corps étrangers. Elles s'ulcèrent et disparaissent, laissant une cicatrice en forme d'étoile très flexible et dans laquelle on ne retrouve aucune trace de bacille ou de tissu de défense. Le processus de transformation est le même pour les lésions de la membrane muqueuse (pituitaire, palais mou, pénis, cornée, processus ciliaires).

Nous ne donnerons pas de détails sur les autres cas, car ils se ressemblent tous et ne diffèrent pas de la description générale ci-dessus. Ils diffèrent seulement

par le nombre et principalement l'âge des lésions, ce qui rend le traitement plus long et difficile.

MÉTHODE DE TRAITEMENT.

Au début de ce rapport, nous avons décrit le dosage. Les doses varient habituellement entre 6 et 12 centigrammes ; on les administre deux fois par semaine, régulièrement.

Ce qui importe le plus, c'est de contrôler les diverses réactions du système endothélial réticulaire au moyen de numérations hebdomadaires du sang inscrites sur un graphique.

L'apparition de grands leucocytes mononucléaires en quantités considérables est observé tout d'abord au début du traitement.

Toute augmentation massive de ces grands leucocytes mononucléaires indique une lutte énergique contre l'infection, ce qui est démontré par la congestion intense des lésions, accompagnée quelquefois d'une éruption de phlyctenae ; tous ces phénomènes disparaissent très rapidement (dans le délai environ d'une quinzaine), car toutes les lésions rétrocedent simultanément, soit en se réabsorbant elles-mêmes, soit par cicatrisation après élimination.

Ainsi l'involution de la maladie peut-elle être indiquée diagrammatiquement par le graphique ci-dessous :

A-B correspond à la période congestive décrite ci-dessus, avec une augmentation (jusqu'à 20.000 par millimètres cubes) des grands monocytes mononucléaires.

B-C correspond à une involution claire des symptômes de la maladie, l'augmentation du nombre des grands leucocytes mononucléaires est constante, mais pas si importante.

C-A représente une période de repos pendant laquelle aucune amélioration n'est constatée, sauf en ce qui concerne l'accomplissement de la guérison commencée pendant B-C.

Bien que, parfois, nous ne connaissions pas les causes qui déclenchent la période A - B, nous pouvons la mettre en route volontairement si C - A semble trop long (bonne condition générale, pas de fatigue subsistant après A - B, perte de poids récupérée).

Nous avons seulement à augmenter les doses (12 centigrammes) et à diminuer les intervalles (une dose tous les deux jours) pour redéclencher le processus.

Quand la ligne A - B est en route, nous pouvons reprendre le premier dosage (6 ou 8 centigrammes, selon les cas).

Nous avons quelquefois remarqué que cette ligne A - B pouvait se montrer trop élevée ou trop longue. Quelques injections de cortex de glande surrénale suffisent à la réduire. Cependant, il nous est souvent arrivé de lui laisser dérouler sa partie critique sans remarquer d'incident fâcheux.

Nous n'avons jamais considéré cette manifestation congestive comme une crise évolutive. Elle se produit sans fièvre, sans bactériémie, sans apparition de nouveaux nodules lépreux. Elle indique seulement une violente réaction de défense de l'ectoderme contre le bacille de la lèpre et provoque des destructions dans les cellules vacuolaires de tous les globules, dont les éléments microbiens perdent leur résistance à l'acidité, tombent en morceaux et sont mangés par les phagocytes.

Dans n'importe quelle période de lésion, on ne trouve plus de globules ou de bacilles de Hansen.

Ainsi l'asiaticoside nous met à même de conduire presque *ad libitum* la défense organique en mobilisant et multipliant les grands leucocytes mononucléaires sans que jamais, depuis le début de nos recherches,

le système endothélial réticulaire se trouve bloqué, fait qui se produisait souvent avec l'emploi thérapeutique des teintures (stains ?).

REMARQUES ET CONCLUSIONS.

A la lumière des faits ci-dessus, nous sommes à même d'exprimer des opinions nouvelles.

Nous surveillons dans une période relativement courte (pouvant se compter en mois) les stades successifs de régression d'une lésion.

Commençant tout d'abord avec un léproma plat, nous le voyons s'aplanir, tourner ensuite en lépride avec enflure circulaire. Puis, cette enflure se tasse, perdant toute activité, tandis que la lésion prend une teinte rose pourpre, devient chromique et enfin retrouve, à partir de son centre, l'aspect normal et la consistance normale d'une peau saine. La sensibilité revient graduellement.

Nous confirmons ainsi les quelques cas qui ont établi la transformation de ce qu'on appelle lésion nerveuse en lésion lépromateuse, et nous ne sommes pas éloignés de croire en l'unité de la lèpre.

D'autre part, il semble également établi qu'une infestation primaire par le bacille de Hansen se tient localisée dans les tissus dérivant de l'ectoderme, et que c'est seulement après des attaques successives de bactériémie que les globules peuvent s'installer dans les organes à partir de l'autre mésenchyme et qu'ils n'y trouvent pas un habitat favorable. En réalité, aucun organe essentiel n'est profondément attaqué par l'injection de Hansen, ce qui explique le « dit-on » selon lequel on ne meurt pas de la lèpre, mais d'une maladie intercurrente.

Un dernier point semble également plus clair. Au moment de la contagion, parmi le mystère qui l'entoure, un ou plusieurs bacilles de Hansen pénètrent dans le corps, s'y multiplient et s'étendent silencieusement à

travers tous les tissus ectodermiques sans provoquer aucun symptôme clinique, aucun organe majeur n'étant touché.

Lorsque la première infiltration, la première tache ou le premier léprome apparaissent, la peau est presque envahie en totalité sans qu'aucune modification objective ou subjective ne nous le fasse remarquer.

Le premier signe clinique est un symptôme tardif, très tardif et disproportionné par son apparente petitesse avec la gravité déjà atteinte par l'infection, le bacille est déjà partout. Nous en avons seulement deux preuves : D'abord le fait que les mucosités du nez semblent saines quand on les gratte pour examen. Malgré ce fait, on trouve dans les sous-muqueuses une prolifération de bacilles. Deuxièmement, le phénomène cité ci-dessus, lorsqu'une régression se produit. Sur une peau que sa couleur et sa consistance permettent de considérer comme normales, une éruption apparaît, de nombreux petits boutons acnéiformes dans le pus desquels on trouve le bacille de Hansen et qui laissent après eux une cicatrice pigmentée persistante.

De telle sorte que le silence du début de la maladie, qui a toujours été remarqué, nous apparaît à présent comme un stage extrêmement important de la maladie. Ce n'est plus une période d'incubation, c'est un stage de prolifération, ne comportant aucun signe clinique et, pour l'instant, n'ayant aucun test sérologique certain.

Nous espérons que ce rapport quelque peu long vous aura suffisamment intéressé et que vous vous joindrez à nos efforts pour l'étude de l'asiaticoside.

Tant de faits doivent être encore contrôlés, tant d'expériences doivent être entreprises que nous n'entrevoions pas de limites au champ de nos investigations. Il y a de la place pour tout le monde.

(Extrait du rapport du Docteur
Ch. GRIMES à la *Conférence internationale de la Lèpre*, à Prétoria, en
1948. Traduit de l'anglais).

LE TRAITEMENT PAR LA CHIMIOTHÉRAPIE

De tous temps, on a essayé en vain de trouver un produit qui, s'il n'arrive pas à lyser les bacilles de Hansen, pourrait au moins en limiter les ravages. Des produits colorants de toutes sortes ont été utilisés à cet effet, les antiseptiques divers également, et c'est probablement de cette façon qu'on a pu d'abord remarquer certains points de ressemblance (j'allais dire la parenté) entre le bacille de Hansen et le bacille de Koch, et d'autre part qu'on a eu l'idée de rapprocher de plus en plus les modes de traitement de la lèpre et de la tuberculose.

Mais c'est surtout depuis la découverte des produits bactériolytiques et antibiotiques que la pharmaco-chimie semble en état de nous promettre une grande espérance.

Toutefois, les antibiotiques vrais ne paraissent pas tellement efficaces dans la lutte contre la lèpre. Indépendamment des essais faits ailleurs, nous avons pu constater, dans le Service de dermatologie de Montpellier, l'échec de la pénicilline devant la lèpre (septembre-octobre 1944).

La streptomycine a été utilisée dès le début dans les léproseries américaines. Si le résultat n'était pas très concluant, il fut loin d'être complètement décourageant. FAGET, ERICKSON et leurs collaborateurs (Cleveland) ont en particulier consigné des observations dignes d'intérêt. Certaines formes indéterminées de la lèpre se sont bien améliorées par la streptomycine, semble-t-il. N'est-ce pas là également un fait à rapprocher de ce qu'on cons-

tate dans le traitement de la tuberculose ? Car si la streptomycine est loin d'être le traitement spécifique de la bacilliose, il est actuellement indiscutable qu'elle a grandement contribué à changer le pronostic de certaines atteintes bacillaires, dont la granulie.

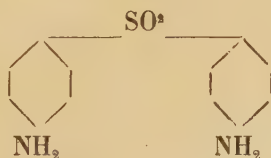
Nous ne sommes pas au courant de l'effet de l'auromycine sur le bacille de Hansen. Il est sans doute encore prématuré de parler de la clitocybine. Mais tout cela n'est-il pas pour nous une plus grande raison d'espérer ?

Un résultat plus tangible a été acquis par l'emploi des sulfones. En Amérique, aux Indes, en Europe même, leur emploi semble avoir provoqué un encouragement bien justifié.

Nous préférons, chaque fois que c'est possible, publier les articles et observations provenant des léprologues français. Nous renouvelons ici une fois de plus nos remerciements à M. le docteur LAVIRON et ses collaborateurs, de l'Institut Marchoux, de Bamako, pour leur extrême obligeance de nous avoir communiqué ces documents si intéressants.

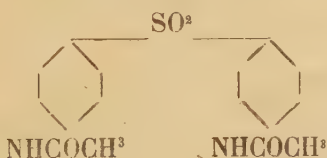
Résultats d'un an d'essais de traitement de la lèpre à l'Institut Marchoux, de Bamako, par un sulfone :
le p - di (aminophényl) di (y -phényl N -propylamino) phényltétrasulfonate de sodium (**3.668 R.P. ou Cinémode**), par P. LAVIRON, L. LAURET et J. SCHNEIDER (*Bulletin de Dermatologie*, avril 1949).

Les sulfones sont issus des recherches de FOURNEAU, TRÉFOUEL et leurs collaborateurs. Ceux-ci, après avoir démontré que la partie active du prontosil (*Domagk*, 1935) était le p. aminophénylsulfamide, opérèrent un certain nombre de transformations et étudièrent une série de dérivés organiques du soufre dont le terme le plus actif se révéla être la di -(p -aminophényl) sulfone (1358 F.) :



C'est simultanément en France et en Angleterre (BUTTLE) que cette découverte fut faite et, d'un commun accord, une publication simultanée de FOURNEAU et TRÉFOUEL à l'Académie des Sciences et de BUTTLE dans le *Lancet*, annonçait ces résultats, au mois de juin 1937.

Pour abaisser la toxicité de la molécule isolée, TRÉFOUEL a bloqué la fonction aminée par un reste acétylé aboutissant au 1399 F. ou Rodilone :



qui se montra quarante fois moins toxique que le 1358 F. et seulement quatre fois moins actif.

Ce corps fut utilisé pour le traitement de la blennorragie de l'homme, mais, provoquant de la cyanose (due à la formation d'une quinone-imine), fut abandonné.

Ultérieurement, c'est avant tout l'action particulière des sulfones sur les bacilles acido-résistants qui intéressa les expérimentateurs, tant au laboratoire qu'en clinique.

Le 1358 F. est le plus actif des sulfones, mais aussi le plus toxique.

Parmi ses dérivés, qui agissent en libérant ce sulfone plus ou moins lentement, quelques-uns furent remarquablement supportés en clinique. La liste de ces dérivés fut considérable.

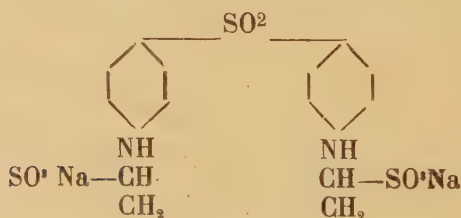
Pour le traitement de la lèpre, furent étudiés successivement :

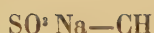
la *Promine* (p-di (aminophényl) sulfone diglucose, sulfonate de calcium),
découverte en Amérique en 1941 ;

la *Diasone* (p-di (aminophényl) sulfone diformaldéhyde, sulfoxylate de sodium),
synthétisée en 1938 par BAUER-ROSENTHAL et RAIZISS et utilisée depuis 1943 pour le traitement de la lèpre en Amérique.

le *Promizol* (sulfone mixte à noyau amino-4-thiazol),
synthétisé par BAMBAS en 1942 et utilisé depuis 1944 en Amérique.

le *Sulfétrone* (p-di (aminophényl) di (γ -phényl N-ou 3.668 R. P. propylamino) phényltétrasulfonate de sodium) ou *Cimédone* :





préparé par BUTTLE, en Angleterre, en 1938, essayé sur le B. K. en 1941 et en clinique depuis 1946.

L'expérimentation des sulfones dans la lèpre humaine a été conduite avec ces différents médicaments depuis 1941.

C'est FAGET (de Carville), qui rapporta le premier les résultats obtenus dans le traitement de la lèpre par la promine ; MUIR fut le premier à publier sur la diasone et WHARTON sur le sulfétrone.

Depuis lors, DHARMENDRA et CJATTERJEE, aux Indes, ont rapporté les résultats favorables observés dans le traitement de 50 cas de lèpre lépromateuse aux Indes (*Tropical Diseases Bulletin*, vol. 45, n° 9, septembre 1948, p. 793). DAISY rapporta les observations de 17 cas de forme lépromateuse n'ayant pas réagi aux chaulmogriques et améliorés par le sulfétrone (*Leprosy Review*, vol. 19, n° 2, avril 1948, p. 55), etc...

EXPÉRIMENTATION DE BAMAKO :

Au cours de l'année 1948, 27 malades furent traités par le 3.668 R. P. à l'Institut Marchoux, de Bamako.

a) *Injections intraveineuses.* — Les premiers essais de traitement ont été faits avec une solution injectable, par voie intraveineuse, dosée à 15 % en diaminodiphényl sulfone, dont 1 cm³ contient 0 g. 54 de 3.668 R.P.

16 malades ont été ainsi traités par injections intraveineuses quotidiennes avec des doses initiales de 5 cm³ par jour, atteignant jusqu'à 15 cm³, la progression étant déterminée par l'état général et les réactions médicamenteuses.

Sur les 16 malades que comprenait cette série, 7 ont dû interrompre leur traitement : deux, en raison de sclérose veineuse, ont été mis ultérieurement au 3.668 R.P. par voie buccale, 5 autres ayant été intolérants : dans quatre cas, dermite vésiculeuse avec œdème, prurit, état fébrile ; dans un cas, poussées fébriles à chaque tentative de reprise du traitement.

b) *Administration orale.* — La bien meilleure tolérance de la médication par voie buccale, qui donne des résultats au moins aussi rapides, sans incidents notables, nous a conduits rapidement à utiliser le 3.668 R. P. par voie buccale à partir du mois de juin 1948.

Nous nous proposons, dans un travail d'ensemble plus important, de rapporter les détails des observations des malades traités, tant par voie intraveineuse que par voie buccale.

Nous rapportons aujourd'hui les premiers résultats obtenus avec des comprimés dosés à 0 g. 50 de 3.668 R. P.

Cette première série comporte 12 malades, dont 10 lépromateux et 2 tuberculoïdes.

Nous avons, au début, donné 2 g. par jour pour atteindre progressivement, dans certains cas, 5 g. par jour. Au fur et à mesure de notre expérimentation, nous avons constaté que des doses légèrement inférieures étaient aussi efficaces ; aussi, la posologie suivante a été adoptée :

Traitement quotidien en deux prises, six jours sur sept, aux doses suivantes :

- 1^{re} semaine : 1 g. par jour (2 comprimés),
 - 2^{me} semaine : 2 g. par jour (4 comprimés),
 - 3^{me} et 4^{me} semaine : 3 g. par jour (6 comprimés),
- puis reprise à 3 g. par jour pendant quatre semaines consécutives de traitement suivies d'une semaine de repos et... ainsi de suite.

Pour les enfants de moins de 12 ans, les doses sont diminuées de moitié.

Les résultats des 12 premières observations sont résumés dans le tableau ci-contre :

TOLÉRANCE :

1° *Incidents*. — On note fréquemment de la céphalée, parfois des vomissements, évités par l'absorption d'une solution de bicarbonate de soude, parfois un prurit léger qui cède à la prise de deux à trois comprimés de Phénergan.

L'anémie est habituellement légère, dépistée par la numération globulaire systématique ; elle est passagère et inconstante ; elle s'observe dans 50 % des cas, est maxima vers le deuxième mois et se répare ensuite.

2° *Réactions lépreuses*. — Sur les 12 malades traités par le 3.668 R. P., par voie buccale, on observe des réactions lépreuses chez cinq malades. Chacune de ces réactions s'accompagna d'une régression des lésions.

Le traitement fut toujours arrêté pendant la durée de ces réactions, car sa continuation exagérerait les symptômes et aggravait l'état général. Ces réactions furent traitées et ont cédé en quelques jours au traitement antimonié habituel.

Il faut noter que les réactions lépreuses surviennent chez les malades lépromateux qui ont déjà subi d'autres traitements.

RÉSULTATS D'ENSEMBLE

Les premiers signes d'amélioration apparaissent vers le deuxième ou troisième mois chez tous les malades traités au 3.668 R. P. par voie buccale. Les améliorations notées sont de deux ordres :

1° *Clinique* : régression de l'infiltration, affaïssement ou disparition totale ou partielle des lépromes et des nodules ; disparition ou atténuation de l'achromie, de

TABLEAU RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS

d'une première série de malades traités au 3.668 R. P. par voie buccale

NOMS	Age - Sexe	Forme de lèpre	Début du traitement	Dose totale de 3.668 administré au 12 fév. 1949	Début de l'amélioration	ETAT ACTUEL (12 février 1949)	OBSERVATIONS
N° 1. — SE.	24-M	L ³	2-6-48	542 gr.	2 m. 1/2	Régression de toutes les lésions. Bon état général.	Réactions lépreuses au 5 ^e mois ; arrêt du traitement pendant cette période (18 jours). Reprise du traitement après la fin de la réaction.
N° 2. — BIN.	30-F	L ³	14-6-48	317 gr.	3 mois	Très améliorée. Régression de l'infiltration et du relief des plaques.	Traitement interrompu du 7 au 27-7-48 pour douleurs ; du 14-8 au 11-9 pour réaction lépreuse Diminution considérable du nombre des bacilles (peau-mucus nasal) le 12-2-49.
N° 3. — CUS.	27-M	T	14-6-48	616 gr.	2 mois	Régression de tous les éléments.	Aucune interruption du traitement.
N° 4. — BAC.	22-M	L ³	14-6-48	439 gr.	7 mois	Très amélioré. Diminution de l'infiltration.	Malade aggravé malgré traitement par chaulmoogriques suivi régulièrement avant 3 668. R.P. Traitement interrompu du 16-8 au 11-9 pour réaction lépreuse. id. du 10-1 au 31-4-49. Disparition des bacilles dans le mucus nasal au dernier examen (février 1949).

N° 5. — MOU.	45-M	L ²	14-6-48	528 gr.	3 mois	Très amélioré.	Malade non amélioré par chaummoïgique. Disparition des bacilles dans le mucus nasal (lévrier 49).
N° 6. — TRE.	45-M	L ²	11-6-48	543 gr.	4 mois	Nettement amélioré. Affaï- sissement des lésions.	Arrêt du traitement du 28-10 au 13-11-48 pour réaction lépreuse.
N° 7. — TIE.	20-M	T	14-6-48	590 gr.	2 mois	Très amélioré. toutes les taches ont perdu leur caractère d'activité.	
N° 8. — MOU.	25-M	L ²	14-6-48	542 gr.	2 mois	Amélioration nette surtout à la face.	Diminution considérable du nombre des bacilles dans le mucus nasal.
N° 9. — GOU.	45-F	L ³	12-6-48	571 gr	2 mois	Très améliorée.	Abécédation des nodules de la face après 15 jours de traitement.
N° 10. — MOH.	65-M	L ²	14-6-48	488 gr.	2 m. 1/2	Très amélioré. Dis-arit on de tous les lépromes.	Déjà cyanosé avant le traitement. Traitement interrompu du 8 au 25-7-48 pour exagération de la cyanose.
N° 11. — ISS.	30-M	L ²	14-6-48	578 gr.	2 mois	Très amélioré. Affaïssement des lépromes.	Traité au début 3 668 I. V du 20-4-48 au 14-6-48, interrompu pour sclérose veï- neuse.
N° 12. — MOU.	37-M	L ³	21-6-48	504 gr.	2 mois	Régression de toutes les lésions.	Traité au début par 3.668 IV du 20-4 au 20-6-48. Traitement interrompu du 20-10 au 30-10- 48 pour réactions lépreuse ainsi que le 12-2-49. Diminution nette du nombre des bacilles dans le mucus nasal

la bordure des taches et des signes d'activité, tant dans les formes lépromateuses que tuberculoïdes ; régression de la laryngite lépreuse chez quelques malades et, chez tous, amélioration de la rhinite ; disparition ou atténuation très rapide des douleurs névritiques ; amélioration de l'état général.

Par contre, nous n'avons pas constaté d'action favorable sur la cicatrisation des ulcères et maux perforants.

2° *Bactériologique* : nous avons toujours noté une diminution, parfois considérable, du nombre des bacilles, sans que nous osions parler d'une stérilisation totale, bien que le mucus nasal ait été négativé dans plusieurs cas.

Au point de vue morphologique, nous avons constaté des modifications du bacille de Hansen : avant le traitement, les bacilles se présentaient le plus souvent sous leur aspect normal de forme longue, accompagnés parfois de formes de division « diplobacillaires ». Après deux ou trois mois de traitement : disparition presque complète des formes longues et apparition de formes fragmentées, granuleuses, isolées ou en amas, qui paraissent être le résultat d'une désagrégation.

Nous n'avons pas étudié les modifications du test à la lépromine ni renouvelé les examens anatomo-pathologiques.

CONCLUSIONS

Cette première série d'essais montre l'action du 3.668 R. P. (Cimédone) tant dans les formes lépromateuses que tuberculoïdes.

Par voie buccale, les doses que nous proposons nous paraissent très suffisantes, bien qu'inférieures à celles proposées par les auteurs étrangers.

Les incidents, la multiplicité des réactions lépreuses, la difficulté de pratiquer les injections intraveineuses, nous ont fait préférer l'administration du médicament par la voie buccale, qui a l'avantage d'arriver à des doses élevées, dans un minimum de temps, sans réactions d'intolérance.

Les incidents légers : céphalée, nausées, vomissements, prurit, ne sont pas des contre-indications au traitement ; il en est de même de la baisse du nombre des hématies, qui n'affecte jamais un caractère de gravité, le repos seul permettant de faire revenir rapidement à la normale le nombre de globules rouges et le taux de l'hémoglobine.

Le pourcentage d'améliorations obtenues a été de 100 %.

*
**

TROIS OBSERVATIONS

DE MALADES TRAITÉS PAR LE 3.668 R. P.

Série 3.668 R. P. Intraveineux, puis buccal.

OBSERVATION N° 1

I... T... — *Forme lépromateuse* : L 2.

Premiers examens le 26 décembre 1947.

Sexe : M., âge : 30 ans. Taille : 1 m. 81. Poids : 57 kgr.

15-1-1948 : recherche du B. de Hansen dans le :

Mucus nasal = ++ ; Peau = +++ ;

Ganglions = ++.

Pas de lépreux dans sa famille, ni de contact.

Début en 1942 par des taches sur la face, puis, plus



I. T. — Avant le traitement
janvier 1947.



I. T. Après le traitement
22 février 1949.

tard, sur le thorax. Apparition des lépromes en 1944.

Actuellement, la face est parsemée de nombreux lépromes confluents au front, au nez, aux pommettes, aux joues et au menton. Lèvres épaissies ; nappes lépromateuses de la région temporale.

Infiltration et petits lépromes sur les oreilles.

Numération globulaire : G. rouge = 3.120.000.

Quelques lépromes sur la nuque et le cou. Chute partielle des sourcils.

Dyschromie du tronc avec des nappes lépromateuses, hérissées de lépromes dans la moitié supérieure du tronc, en avant, et de la moitié inférieure, en arrière.

Nombreux et gros lépromes sur la région lombaire.

Lépromes sur la face externe des membres supérieurs. Cubitaux gros et douloureux. Doigts fléchis et infiltrés ; troubles trophiques des mains avec atrophie des éminences. Douleurs localisées aux avant-bras et aux mains.

Aux membres inférieurs, nappes lépromateuses sur la face antérieure des cuisses.

Jamais traité antérieurement.

Mis au 3.668 intraveineux le 20-1-1948, dose de début 5 cm³ par jour.

26-3-1948 :

Gl. rouges = 4.280.000 ; Gl. blancs = 8.040 ;

Taux hém. = 85 %.

Poids : 58 kgr. Signale de la céphalée et des douleurs osseuses après les injections.

19-5-1948 :

Poids : 60 kgr. 300. Disparition des douleurs, affaïssissement des lépromes sur la face et le tronc.

A reçu à ce jour 1.240 cm³ de 3.668, soit 186 gr. de produit.

14-6-1948 :

L'amélioration se poursuit, mais le traitement doit

être interrompu par suite de la difficulté de faire les injections intraveineuses. Passe au 3.668 buccal, à quatre comprimés par jour.

2-8-1948 :

Signale depuis juillet du prurit. Quelques nodules du tronc s'affaissent.

4-8-1948 :

Gl. rouges = 4.200.000 ; Gl. blancs = 6.520 ;
Taux hém. = 85 % ; Mucus nasal = ++.

12-2-1949 : Mucus nasal = +++.

Nette amélioration. Les lésions lépromateuses sont toujours bien visibles, mais très affaissées.

Sur le thorax, les nappes lépromateuses sont encore rougeâtres, mais leur affaissement se poursuit.

A reçu depuis sa mise en traitement : 251 gr. de 3.668 par voie intraveineuse ; 578 gr. par voie buccale.

Au total : 829 gr. de produit. Reste au même traitement.

21-4-1949 :

G. R. = 3.960.000 ; Taux hém. = 85 % ;
Mucus nasal = +++ ; Peau = +++.

Réaction lépreuse apyrétique.

22-5-1949 :

Bon état général. L'amélioration progresse lentement.

9-7-1949 : Mucus nasal = + ; Peau = +++.

Peu de modifications sur l'observation précédente dans l'amélioration des lésions.

A reçu au total : 1.129 gr. de 3.668 R. P.

OBSERVATION N° 2

S... M... — *Forme lépromateuse* : L 2.

Premiers examens le 3 mars 1948. — Sexe : M.
Age : 30 ans. Taille : 1 m. 73. Poids : 57 kgr. 600.

Numération globulaire : Gl. rouges = 3.740.000 ;
Gl. blancs = 4.200 ; Taux hém. = 85 %.

Pas de malades dans sa famille, pas de contact.

Début en 1943 par une tache sur le bras gauche, rapidement suivie d'autres taches à la nuque et au bras droit. Deux ans plus tard, apparition de nombreuses macules infiltrées sur le tronc.

Actuellement présente :

— une infiltration importante des oreilles, de la face, avec nappes lépromateuses au front (où les plis frontaux sont très accusés), aux pommettes et au menton. Nappes lépromateuses au niveau de la nuque.

— sur le tronc : nombreuses taches cuivre-rouge, les unes petites, rondes ou ovalaires, infiltrées et surélevées ; les autres, grandes, en placards infiltrés (sur les épaules, région scapulaire, région dorso-lombaire), avec par endroits amorce de lépromes, nappes infiltrées sur les fesses.

— sur les membres : dyschromie cuivrée avec infiltration s'étendant aux extrémités.

Cubitaux $\pm$, non douloureux au palper.

Pas de plaies. Le malade accuse des douleurs lombaires.

Malade n'ayant jamais été traité.

Mis au 3.668 R. P. en injections quotidiennes le 1^{er} avril 1948, avec 5 cm³ comme dose de début.

7-6-1948 :

Poids : 57 kgr. 800. Hospitalisé pour réaction lépreuse avec interruption du traitement du 20 avril 1948 au 1^{er} mai 1948.

Amélioration nette sur les taches du tronc, qui ont perdu en grande partie leur infiltration, sont affaissées et flétries. Lésions de la face stationnaires. Avait reçu 32 gr. 25 de produit. (A la reprise du traitement, on note une élévation thermique avec congestion de la face, œdème des mains, céphalées et douleurs articu-

lares qui s'atténuent et disparaissent en quelques jours sans interruption de traitement).

21-6-1948 :

Poids : 59 kgr. Légère atténuation du relief des nappes lépromateuses de la face.

1-7-1948 :

Gl. rouges = 4.000.000 ; Gl. blancs = 3.280 ;
Taux hém. = 90 %.

27-7-1948 :

Gl. rouges = 3.400.000 ; Gl. blancs = 2.720 ;
Taux hém. = 85 % ; M. nasal = ++.

4-9-1948 :

Poids : 57 kgr. 900. Interruption du traitement du 4-9-1948 au 30-9-1948 par manque de médicament.

Atténuation du niveau des taches du tronc, certaines sont entièrement pigmentées et la peau, à leur niveau, est flétrie et brillante. Sur la face, peu de changement sur l'évolution du 21-6-1948.

29-9-1948 :

Gl. rouges = 3.220.000 ;
Gl. blancs = 7.320 ;
Taux hém. = 80 % ;
Mucus nasal = + ; Peau = +.

22-12-1948 :

Gl. rouges = 3.320.000 ;
Gl. blancs = 3.680 ; Taux hém. = 80 %.

12-2-1949 :

Malade très amélioré. Diminution nette de l'infiltration du visage qui persiste encore, mais très atténué.

Les plis frontaux sont moins accusés, les lobules des oreilles sont flétris.

Les lésions qui sont encore visibles sur le tronc sont toutes cicatricielles.

Ce malade a reçu 1.960 cm³ de 3.668 R. P., soit : 294 grammes de produit actif.

Reste au même traitement.

26-4-1949 :

Gl. rouges = 3.680.000 ; Taux hém. = 85 % ;

Mucus nasal = ++ ; Peau = +.

Est depuis le 22-3-1949 passé au 3.668 buccal, dose six comprimés par jour, par suite de la difficulté des injections intraveineuses.

9-7-1949 :

Amorce une réaction lépreuse apyrétique : apparition de nodules sur les avant-bras, infiltration de l'oreille gauche.

30-7-1949 :

La réaction lépreuse s'est terminée le 23 juillet, sans séquelles.

Le traitement au 3.668 n'a pas été interrompu pendant la réaction lépreuse. Il a été associé aux injections intraveineuses d'émétique.

L'état général est bon.

OBSERVATION N° 3

(BUCCAL)

G... T... — *Forme lépromateuse* : L 3.

Premiers examens le 12 juin 1948. — Sexe : F., âge : 15 ans. Taille : 1 m. 49. Poids : 36 kgr. 400.

12-6-1948 : recherche du B. de Hansen dans le :

Mucus nasal = +++ ;

Peau = ++ ; Goutte épaisse = 0 ;

Numération globulaire :

Gl. rouges = 3.840.000 ; Gl. blancs = 5.560 ;

Taux hém. = 90 %.

Père atteint de la lèpre tuberculoïde.

La date de début ne peut être précisée. Apparition

d'une tache à la jambe droite suivie, deux ans après, de lésions lépromateuses.

Actuellement, la face est largement infiltrée, avec des nappes lépromateuses sur le front, le nez, les joues et de petits nodules sur la lèvre inférieure et le menton. Les oreilles sont aussi infiltrées et l'hélix est festonné.

Nappes lépromateuses sur le dos et la région lombaire, dont la peau est épaissie. Mêmes lésions sur les bras et les avant-bras, avec deux nodules à la face interne du bras gauche et un au-dessous de la trochlée, à droite.

Cubitaux ++, non douloureux. Ganglions sus-épitrochléens bilatéraux. Mains infiltrées. Cyanose des membres inférieurs, avec nappes lépromateuses de la face antérieure des cuisses.

Mise au 3.668 buccal, dose de début : quatre comprimés par jour.

24-6-1948 :

Gl. rouges = 3.800.000 ; Gl. blancs = 5.560 ;
Taux hém. = 85 %.

28-6-1948 :

Abcédation des nodules des lèvres.

4-8-1948 :

Mucus nasal = +++ ;
Gl. rouges = 2.880.000 ; Gl. blancs = 4.880 ;
Taux hém. = 65 %.

6-8-1948 :

Poids : 36 kgr. 700. L'infiltration de la face est toujours importante, mais on note cependant une diminution du relief des plaques lépromateuses sur le front et les joues. Cette amélioration est incontestable et, de plus, affirmée par la malade.

15-9-1948 :

Mucus nasal = ++ ;
Gl. rouges = 3.480.000 ; Gl. blancs = 10.200 ;
Taux hém. = 80 %.



G. T. — Avant le traitement
26 juin 1948.



G. T. — Après le traitement
22 février 1949.

30-10-1948 :

Suit régulièrement son traitement sans incident.
L'amélioration s'affirme.

25-11-1948 : Mucus nasal = ++ ; Peau = ++.

15-2-1949 : Mucus nasal = +++.

20-2-1949 :

Bien améliorée. Disparition du relief des nappes lépromateuses sur la face et les oreilles, où l'infiltration demeure cependant importante.

Sur l'emplacement de ces anciennes nappes, on note une hyperchromie bleutée.

A reçu à ce jour : 571 grammes de produit.

Reste au même traitement.

20-4-1949 :

Gl. rouges = 3.320.000 ; Taux hém. = 80 % ;

Mucus nasal = ++ ; Peau = ++.

Les lésions continuent à s'affaïsser.

25-6-1949 :

L'affaïssement des lésions de la face se poursuit.

19-7-1949 :

Mucus nasal = + rares ; Peau = +++.

6-8-1949 :

Très nette amélioration.

TRAITEMENT PAR LE SULFATHIAZOL

(rapport de MM. les docteurs LAVIRON et SCHNEIDER
au *Congrès international de la Lèpre*, à La Havane,
avril 1948).

Les premiers essais de traitement de la lèpre par un sulfamide (1.162), fait en France par CHORINE et par FLANDIN, et aux Etats-Unis par FAGET et ses collaborateurs, ont été extrêmement décevants.

Depuis quelques années, l'expérimentation de produits de la série des sulfones a été plus favorable et les résultats obtenus ont fait l'objet de nombreuses communications.

A peu près à la même époque où les sulfones étaient introduits dans la thérapeutique de la lèpre, les auteurs Sud-Américains étudiaient l'action, jusqu'alors inconnue, des dérivés du sulfathiazol sur cette maladie. *

A notre connaissance, c'est ALLER ATUCHA qui fit le premier essai de sulfathiazol en employant une solution à 5 % d'un dérivé sodé. Cette première série d'expériences rapportait un certain pourcentage d'améliorations, et l'auteur insistait sur la nécessité d'employer des doses fortes et des concentrations supérieures à celles qu'il avait utilisées.

En fait, c'est L. DE SOUZA LIMA et C. CERQUEIRA qui, les premiers, ont introduit le sulfathiazol dans la thérapeutique de la lèpre sur une grande échelle en utilisant une solution à 20 % en sulfathiazol d'un dérivé cinnamylidénique.

urines a toujours été négative ; il n'a jamais été constaté d'hématurie.

La numération globulaire systématique a, dans quelques cas, montré au cours du premier mois de traitement, une légère diminution du nombre des hématies. Cette anémie a toujours été passagère et, dès le deuxième mois, le taux des globules rouges remontait à la normale, sans qu'il ait été nécessaire, ni d'interrompre le traitement ni d'instituer une cure antianémique.

RÉSULTATS DU TRAITEMENT.

1^o Dans la série des malades traités au *sulfathiazol sodé* :

Sur les 21 malades mis en traitement, 13 étaient atteints de forme lépromateuse, 8 atteints de forme nerveuse maculaire non tuberculoïdes.

Tous ont reçu de 130 à 150 injections et tous ont été incontestablement améliorés, à l'exception de l'un d'eux, chez lequel l'amélioration n'a été que très légère.

Les formes nerveuses ont bénéficié du traitement : on constate sept améliorations sur huit cas traités.

Dans les formes lépromateuses, la recherche du bacille de Hansen dans les muqueuses nasales est devenue négative dans 4 cas sur 13 ; dans les 9 autres cas, le nombre des bacilles a diminué.

2^o Dans la série des malades traités au *sulfathiazol cinnamylidénique* :

17 malades, dont 11 lépromateux, ont été mis en traitement.

Ces malades, pendant les quelques périodes où nous avons manqué de dérivé cinnamylidénique, ont été traités par le sulfathiazol sodé afin de ne pas interrompre le traitement de fond par le dérivé cinnam.

Sur les 11 lépromateux traités, 3 ont été très amé-

liorés, 7 ont été nettement améliorés et 1 est demeuré inchangé.

Sur les 6 autres malades atteints de forme nerveuse, 4 cas ont été très améliorés, 1 légèrement.

Le dernier cas, une forme tuberculoïde évolutive de la lèpre est demeurée inchangée malgré 75 injections et, à la demande du malade, nous avons arrêté le traitement.

La bacilloscopie montre, chez les lépromateux, une diminution du nombre des bacilles dans 10 cas sur 11. Dans le dernier cas, le nombre des bacilles est demeuré inchangé.

Chez les malades atteints de forme nerveuse, la bacilloscopie, qui était positive dans la peau chez trois d'entre eux avant le traitement, devient négative après le traitement.

CONCLUSIONS.

Ainsi, sur 38 malades mis au traitement par le sulfathiazol, 34 ont été améliorés, et presque tous avec des résultats tels que l'action de ce produit dans le traitement de la lèpre est indiscutable.

L'amélioration objective a toujours été lente à se produire : elle ne s'est manifestée en effet, en général, qu'après une cinquantaine d'injections, et l'action paraît plus rapide avec le sulfathiazol cinnam. qu'avec le sulfathiazol sodé.

Chez quelques-uns des malades en traitement, l'action a été quelquefois encore plus tardive et n'a pu être réellement appréciée que vers le dixième mois du traitement.

Les signes d'amélioration sont toujours les mêmes : localement, on constate un affaissement ou une diminution des lépromes, des nappes lépromateuses, des nodules, de l'infiltration et l'effacement des macules.

Les lésions nerveuses sont⁹ améliorées dans la mesure où elles ne sont pas définitives.

Il y a le plus souvent une récupération des forces musculaires, l'état général est toujours amélioré.

La cicatrisation des ulcères est la règle ; chez l'un de nos malades L 3, entré à l'Institut Marchoux avec des lèvres, des muqueuses envahies par une énorme infiltration et largement ulcérées, la cicatrisation s'est faite assez rapidement, dans les meilleures conditions.

Les maux perforants plantaires ne sont améliorés que s'ils sont récents et s'il n'y a pas de lésions osseuses sous-jacentes entretenant l'infection.

La rhinite lépreuse, des lésions ulcéreuses nasales, bénéficient convenablement du traitement.

Les épistaxis deviennent moins fréquents, disparaissent souvent ; la respiration nasale est très facilitée.

La laryngite n'est améliorée que si elle n'est pas trop prononcée.

Par contre, les lésions oculaires ne semblent guère améliorées ; il est vrai qu'il est souvent difficile de faire le diagnostic étiologique exact de ces lésions.

Il ne paraît pas non plus que le traitement par le sulfathiazol ait mis les malades à l'abri des réactions lépreuses. Celles-ci ont été parfois fréquentes chez les mêmes malades. Plusieurs fois nous avons continué le traitement pendant les réactions sans que nous ayons pu constater une amélioration : le sulfathiazol n'agissait ni sur la fièvre ni sur les nodules douloureux ni sur les arthralgies.

Les douleurs spontanées aiguës, si fréquemment présentées par les malades, disparaissent très rapidement sous l'action du traitement ou du moins sont toujours très atténuées et, dans ce cas, se localisent très souvent aux extrémités après avoir été généralisées.

*
**

Le traitement par le sulfathiazol est actif, et il semble que le dérivé cinnam. paraisse augmenter l'activité du produit, car les améliorations obtenues sont plus rapides et plus importantes dans cette série de malades que dans celle traités par le sulfathiazol sodé, bien que nos observations ne portent que sur un nombre assez restreint de malades.

L'amélioration n'est évidente que vers le cinquième mois ; elle est très nette vers le neuvième et le dixième mois.

Après cette amélioration particulièrement rapide du cinquième au dixième mois, celle-ci se poursuit encore, mais plus lentement.

Il faut dire que tous nos malades en traitement présentaient — tout au moins pour les lépromateux — des lésions telles que celles-ci, arrivées à un certain degré d'amélioration, ne peuvent bénéficier davantage du traitement.

Si l'on compare l'action des chaulmoogriques avec celle du sulfathiazol, il semble que l'activité de ce dernier soit plus rapide, et nous n'avons pas constaté souvent, avec le chaulmoogra, une telle amélioration au bout de quelques mois.

Par contre, dans les formes nerveuses, les esters de gorli donnent des résultats aussi rapides.

On peut penser que le sulfathiazol est plus efficace que les chaulmoogriques dans les formes lépromateuses puisque les résultats obtenus dans un même temps sont plus rapides et plus substantiels.

Au point de vue bactériologique, on note, neuf fois sur dix, une diminution considérable des bacilles dans la muqueuse nasale et parfois leur disparition.

Cette action sur les bacilles est incontestablement beaucoup plus rapide que celle des chaulmoogriques :

les globies paraissent moins compactes qu'elles ne le sont habituellement et les bacilles réduits souvent à de simples granulations.

Les bacilles groupés présentent des caractères semblables.

Le traitement par le sulfathiazol est à poursuivre, car il dépasse déjà, de par les résultats obtenus, le cadre de l'expérimentation, bien qu'il ne puisse être question de l'utiliser dans un traitement de masse, car il nous paraît nécessaire de saturer l'organisme et que, par ailleurs, le sulfathiazol étant rapidement éliminé, nécessite un minimum de trois injections par semaine, ce qui nous paraît être la limite d'un traitement efficace.

DEUX OBSERVATIONS
DE MALADES TRAITÉS PAR LE
SULFATHIAZOL SODÉ PUIS CINNAMYLIDÉNIQUE
(INTRAVEINEUX)

OBSERVATION N° 1

M... H... — *Forme lépromateuse* : L 2.

Premiers examens le 26 octobre 1946. — Sexe : M.,
taille 1 m. 48 ; âge : 18 ans ; poids : 38 kgr. 100.

Gl. rouges = 3.620.000 ; Taux hém. = 70 % ;

Mucus nasal = + ; Peau = ++.

Rien à signaler dans les antécédents.

Début en 1942, apparition de taches à la cuisse droite, puis infiltration des téguments. Traitement indigène sans résultat.

Présente le 26-10-1946 :

— Infiltration généralisée de la face et des oreilles, avec nappes lépromateuses, chute de la queue des sourcils.

— Nappes lépromateuses cuivrées et infiltrées de la région lombaire, des fesses et des cuisses, laissant de rares espaces de peau saine.

— Nombreux nodules sous-cutanés des bras et avant-bras avec grosse infiltration. Cubitaux gros et douloureux. Doigts boudinés.

Mis en traitement au solucinnam, le 1^{er} janvier 1947, à raison de 10 cm³, trois fois par semaine.

17-4-1947 :

L'infiltration de la face diminue ; les nappes lépromateuses du front, des joues et du menton sont moins apparentes, celles des membres supérieurs et de la région lombaire subissent une régression très nette. Sur les fesses et les cuisses ne persiste plus qu'une simple dyschromie cuivrée. Les douleurs ont disparu.

30-12-1947 :

Mucus nasal = + ; Peau = +.

Les nappes lépromateuses ne sont plus apparentes qu'au menton. L'amélioration est nette aux membres supérieurs et à la région lombaire. Atténuation de la dyschromie des fesses et des cuisses.

A reçu, du 6 janvier au 30 décembre 1947 : 145 injections intraveineuses de sulfathiazol sodé de 10 cm³, soit 1.450 cm³.

Deux injections intradermiques du même produit dans les taches cuivrées leur ont fait perdre leur achromie.

19-6-1948 :

Poids : 43 kgr. L'évolution favorable des lésions s'est poursuivie. L'infiltration ne persiste qu'au niveau du menton.

A reçu dans le semestre : 73 injections de 10 cm³ de sulfathiazol sodé.

Interruption du traitement, par manque de médicament, du 4 août 1948 au 29 novembre 1948.

Reprise du traitement au 1^{er} décembre 1948.

29-12-1948 :

Mucus nasal = + très rares.

Poids : 44 kgr. 800. Conserve son amélioration. A reçu dans l'année 1.020 cm³, soit 204 gr. en 1948.

8-6-1949 :

Mucus nasal = + rares ; Peau = ++.

La face est régulière, légèrement infiltrée au menton. Les nappes lépromateuses ont complètement disparu à la région lombaire, aux fesses et aux cuisses ainsi qu'aux membres supérieurs.

A reçu au total :

290 gr. en 1947,

204 gr. en 1948,

78 gr. en 1949.

572 gr.

OBSERVATION N° 2

M... D... — *Forme lépromateuse* : L 2.

Premiers examens le 14 octobre 1946. — Sexe : M.
Age : 25 ans. Taille : 1 m. 66. Poids : 46 kgr.

Recherche du B. de Hansen dans :

Mucus nasal = ++ ; Peau = ++ ;

Suc gangl. = +.

Début en 1943.

Présente : nappes lépromateuses au front, sur les tempes, les pommettes, le menton, quelques nodules sur le front et le nez. Oreilles infiltrées et festonnées. Lèvres épaissies.

Infiltration lépromateuse des versants externes des membres supérieurs avec gros nodules. Mains cyanotiques. Cubitaux ++.

Dyschromie des membres inférieurs avec nodules disséminés.



M. D. — Avant le traitement
juin 1947.



M. D. — Après le traitement
août 1949.

Mis au sulfathiazol sodé le 12-12-1946.

3-5-1947 :

A reçu à ce jour 39 injections de 10 cm³ de sulfathiazol.

Diminution notable de l'infiltration des lèvres, affaissement des lépromes et des nappes lépromateuses de la face, des membres supérieurs.

Subjectivement, signale la disparition des douleurs articulaires et du prurit.

23-7-1947 : Mucus nasal = ++.

Accentue son amélioration.

17-1-1948 :

Mucus nasal = + (rares) ; Peau = +.

Très amélioré ; affaissement total des nodules et nappes lépromateuses de la face. Très légère infiltration de la lèvre inférieure.

A reçu 133 injections, soit 1.330 cm³ ; 266 gr.

27-11-1948 :

Mucus nasal = + ; Bacilles rares ; Formes granuleuses ; Peau = ++ ; Bacilles isolés granuleux.

La face est régulière, très légèrement infiltrée. Excellent état général. Poids : 57 kgr. 600. Traitement stoppé faute de produit du 4 août au 29 novembre.

29-12-1948 :

Accentue son amélioration.

8-6-1949 : Mucus nasal = + ; Peau = ++.

Lésions stationnaires.

A reçu à ce jour :

1.330 cm³ en 1947, soit : 266 gr. ;

1.020 cm³ en 1948, soit : 204 gr. ;

750 cm³ 1^{er} sem. 1949 ; 150 gr.

Au total. . . 620 gr.

TRAITEMENT

par la

SÉROTHÉRAPIE et la VACCINOTHÉRAPIE

Dans l'état actuel de la science, on a de plus en plus tendance à étendre l'usage de la sérothérapie et de la vaccinothérapie. Sans doute que toutes les maladies ne guérissent pas toujours de cette thérapeutique, mais, pour l'instant, nous sommes amené à constater l'extension de la méthode dans le traitement de la lèpre. Déjà l'idée était venue en Amérique d'injecter le sérum sanguin et même de transfuser le sang d'un lépreux convalescent à un malade non-traité. L'expérience est en cours, l'avenir nous renseignera sur son efficacité. COLLIER, Mac KEAN, WADE, MOISER, SCHUJMAN et d'autres encore ont essayé l'antitoxine diphtérique, l'anatoxine de Ramon. Nous n'avons pas malheureusement pu avoir connaissance des résultats de leurs expériences.

Nous ignorons si on a étudié la possibilité d'immunité croisée entre la maladie hansénienne et celle à bacilles de Stefansky. Evidemment, ce qui est vrai pour le cas des rickettsioses ne l'est pas forcément pour les maladies bacillaires. Mais sait-on jamais ?

Parfois, nous nous demandons si l'usage de la réaction de Mitsuda est seulement dans un but de rechercher ou de créer un état d'allergie, ou bien n'essaie-t-on pas par là de provoquer une immunité plus grande en attendant de trouver le moyen d'en faire une médication efficace ?

Nous ne savons pas en vertu de quel phénomène le bacille de Koch pourrait guérir certaines formes de la lèpre. Est-ce justement un phénomène d'immunité croisée ? Est-ce l'effet d'une vaccination appropriée ?

En tous cas, il nous a été permis d'apprendre la guérison du mal perforant plantaire lépreux, des ulcérations lépreuses, par injection d'une préparation de bacilles de Koch. Notre attention a été particulièrement attirée par l'expérimentation du B. K. H., dont nous nous permettons de reproduire ici le mode de traitement.

VACCIN B. K. H. CHROMO-OSMIÉ (pour le traitement de la tuberculose et de la lèpre)

Présentation. — Ce vaccin est présenté en ampoules d'un demi-centimètre cube pour les traitements individuels et en ampoules d'un centimètre cube pour les traitements collectifs. Il contient cent millions de B. K. — au stade dit « forme jeune » — traités par l'acide chromique et osmique et autoclavés, dilués dans 1 cm³ de sérum physiologique. Un dixième de centimètre cube contient donc dix millions de germes.

Ce vaccin est atoxique et ne détermine pas de température ni de poussée évolutive aux doses indiquées.

A. n'utiliser que chez les apyrétiques.

Mode d'emploi. — On emploie ce vaccin en injection sous-cutanée, à la région externe de la cuisse.

Le traitement n'est pas continu. Il est effectué par séries de quatre injections successives (chaque série étant séparée de la précédente par un intervalle de six semaines).

Intervalles des injections et doses à injecter. — Chaque série comprend quatre injections à faire successivement (à dix jours d'intervalle ou à onze jours si le dixième jour tombe un dimanche, mais jamais à un intervalle moindre que dix jours).

On agite longuement l'ampoule et on aspire son contenu dont on ne conserve dans la seringue que *trois dixièmes de centimètre cube*. Cette dose est la même pour toutes les injections et ne doit pas être dépassée. La série sera donc complète en *quarante jours*.

Intervalle entre deux séries. — Laisser six semaines d'intervalle entre deux séries. La durée de chaque série et l'intervalle qui la suit est donc de 82 jours.

Conduite à tenir en cas de réaction locale. — On peut voir survenir, au niveau du siège de l'injection, une réaction inflammatoire, suivie ou non de la formation d'un nodule scléreux. Il s'agit d'une manifestation allergique traduisant une sensibilité particulière du malade aux toxines bacillaires libérées.

Lorsqu'on verra apparaître une telle réaction, on devra utiliser de préférence les doses de 0,10 de vaccin pour chaque injection. Il est préférable d'utiliser une seringue de Barthélemy.

Précautions à prendre au cours du traitement. — Le malade se pèsera chaque mois, dans les mêmes conditions. Il notera son poids, ainsi que les dates des injections et des intervalles séparant les séries. Ainsi il saura toujours où il en est du traitement et il évitera toute erreur dans le rythme des injections.

Conduite à tenir en cas d'élévation de température. — Quand, exceptionnellement (lésions très avancées), il se produit avec la dose de 0,30 une élévation de température de un degré à un degré et demi, n'utiliser dans la suite que les doses de 0,10 du vaccin. Dans les tuberculoses débutantes ou soupçonnées, avec 38° ou 38°5 le soir, utiliser les doses 0,10 et non 0,30.

Conservation. — Durée : six mois. Au frigidaire ou dans un endroit frais.

Tests du traitement à faire avant chaque nouvelle injection ou tout au moins au début de chaque série et dix jours après la dernière injection de chaque série :

- 1^o Vitesse de sédimentation des globules rouges (remontée vers la normale) ;
- 2^o Formule des globules blancs (remontée vers la normale) ;
- 3^o Formule leucocytaire (diminution des leucocytes polynucléaires ; augmentation des lymphocytes) ;
- 4^o Taux du cholestérol (remontée vers la normale) ;
- 5^o Pression sanguine (remontée vers la normale) ;
- 6^o Poids, appétit, température à suivre ;
- 7^o Radioscopie et Radiographie ;
- 8^o Taux des agglutines (si possible).

Résultats obtenus :

L'essai de traitement a été effectué par le docteur MAUZÉ sur des lépreux. Les résultats ont été voisins de ceux que l'on constate chez les tuberculeux, à savoir une amélioration constante des malades : reprise du poids, retour à la normale de la vitesse de sédimentation des globules rouges, régression des lésions (un cas d'arrêt dans l'évolution du mal perforant plantaire).

Le docteur MAUZÉ pense qu'un traitement mixte avec les sulfones et le vaccin B. K. H. pourrait peut-être rendre service aux malades.

Le docteur MAUZÉ et M^{lle} PILIN (Guadeloupe) ont publié le fait que chez les lépreux on trouve des isoanticorps (agglutinines) vis-à-vis du bacille de Koch (recherché par la méthode de Hollande).

(Note de M. le professeur HOLLANDE).

(*Université de Montpellier, Faculté
de Pharmacie. Laboratoire de
M. le professeur HOLLANDE.*)

CONCLUSION

De toutes ces observations, nous sommes tout d'abord très heureux de constater qu'enfin un grand pas a été fait, tant dans la prophylaxie que dans la thérapeutique de la maladie de Hansen. Ne fut-il pas un temps, non encore lointain, où les pauvres lépreux étaient isolés du monde, non pas pour être soignés de leur maladie, mais seulement pour être séparés du reste de l'humanité ?

Actuellement, les léproseries deviennent de véritables sanatoria des hanséens, où l'on cherche d'abord à guérir la lèpre. En même temps, elles deviennent un admirable centre d'observations et de recherches médicales et scientifiques. Sans doute que les savants qui s'intéressent à la léprologie sont encore moins nombreux qu'ils ne devraient l'être. Mais quel grand progrès la science n'a-t-elle pas fait grâce à leur dévouement ?

En effet, voilà une maladie réputée jusque-là incurable, et par conséquent plus d'un million de personnes lépreuses et sans espoir de guérir. Maintenant, la thérapeutique nouvelle leur apporte au moins le réconfort moral de pouvoir être sauvées. Finies donc la malédiction et la condamnation signées par la lèpre. Grâce aux recherches riches d'avenir de tous les savants du monde, la lèpre guérira comme toute autre affection.

Par ailleurs, nous sommes convaincu que les recherches faites au sujet de la lèpre pourraient également nous conduire à trouver des remèdes contre d'autres maladies, et en particulier la tuberculose. Le professeur CHAUSSINAND, de l'Institut Pasteur de Paris, a, dans un récent article, consigné le fait que la lèpre

regresse là où la tuberculose semble prendre la place. Oserions-nous supposer que la tuberculose soit la lèpre des peuples plus évolués ? Toujours est-il que son ravage est presque aussi redoutable que celui de la lèpre au Moyen âge. Que d'hospices Saint-Lazare remplacés par des maisons de repos et des sanatoria !

Nos faibles connaissances ne nous permettent pas de soutenir la possibilité de l'évolution de l'espèce microbienne dans ce cas particulier de la lèpre et de la tuberculose.

De toutes façons, après certaines analogies rencontrées chez les bacilles de Koch et de Hansen, on a également tendance à établir sinon des rapprochements, en tous cas un parallèle entre l'évolution de la lèpre et de la bacillose, leurs manifestations, voire les réactions à la tuberculine et à la lépromine. N'avons-nous pas déjà parlé de l'échec de la pénicilline contre la lèpre ? Nous savons également qu'il en est de même pour la tuberculose, tandis que la streptomycine réussit assez bien dans certaines formes de ces deux maladies.

N'est-il pas vrai que le sulfone, et mieux encore le chaulmoogra, entrent de plus en plus dans la thérapeutique de la tuberculose ?

BOITEAU et SARACINO semblaient encouragés dans leurs traitements du lupus tuberculeux par l'asiaticoside.

Tout cela est pour nous une raison non seulement de penser à une parenté possible des deux maladies, mais surtout d'espérer que bientôt, sans doute, la lèpre et la tuberculose, ces deux fléaux de l'humanité, seront ensemble vaincus, peut-être par les mêmes remèdes. Qui sait même, à en croire certains résultats obtenus par l'emploi du B. K. H. chromo-osmié, si l'une de ces maladies ne pourrait pas être utilisée à combattre l'autre et inversement !

BIBLIOGRAPHIE

1. — GÉNÉRALITÉS

- ZAMBACHO-PACHA. — La lèpre à travers les siècles et les contrées. Masson, édit.
- JEANSELME. — La lèpre. Doin, édit.
- MARCHOUX. — Lèpre. Traité de pathologie exotique. T.
- CASTANI et CHALMIRS. — Leprosy. *Manuel of Tropical Medicine*.
- MUIR. — Handbook on leprosy.
- SOUZA-ARAÚJO. — Etudes modernes sur le trait et la prophylaxie. Belem para.
- MOISER B. — Transmission de la maladie de Hansen. *Acta. méd.*
A. — *Traitements au chaulmoogra et au gorli* :
- BEZANÇON-GASTINEL. — Précis de pathologie médicale. Tome 1. Masson édit.

2. — TRAITEMENTS DE LA LÈPRE

- A. — *Traitements au chaulmoogra et au corli*.
- DE RAYMOND. — Le chaulmoserum dans le traitement de la lèpre. *Bul. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1936 (146).
- PEIRIER. — Le principe actif des huiles de Chaulmooggra. *Bul. Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1931.
- GUILLERM-BANOS-N. G. VAN LIEU. — Utilisation du Krabao indochinois pour le traitement de la lèpre. *Archives Inst. Pasteur. Indochine*, oct. 1933.
- BUTAVAND. — Traitement de la lèpre par le chaulmoogra. *Europe Méd.*, déc. 1938.
- BUU-HOI-R. RATSIMAMANGA. — Contribution à l'étude de la toxicité du chaulmoogra et de ses dérivés. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, oct.-déc. 1941.
- FLANDIN et RAGU. — Traitement chaulmoogra-cholestérol. *Bul. Acad. Méd.*, Paris, 15 mars 1937, n° 117.
- RATSIMAMANGA-JANICAUD. — Essai de traitement du choc engendré par le complexe chaulmoogra + cholestérol par administration préalable d'acide ascorbique. *Bul. Acad. Méd.*, 1941, n° 124.
- LAVIRON. — Le traitement de la lèpre par le gorli. *Internat. Journal of Lepro*, vol. 16, n° 2, avril-june 1948.
- FLOCK. — Huile de chaulmoogra et médicaments sulfonés dans

- le traitement de la lèpre. *Publ. Inst. Pasteur. Guyane*, août 1947, n° 159.
- BEAUDIMENT-LAVIRON-ARETAS. — Considérations sur la lèpre, son traitement, sa prophylaxie, dans les colonies françaises. *Méd. Trop.*, 1946, n° 6.
- SCHUJMAN. — The value of chaulmoogra in the treatment of Leprosy. *Prensa Méd. Argentina* 1947; July, n° 27. *Internat. J. Leprosy*, Cleveland-Ohio, 1944, avril-june.
- L. ROGERS. — Combined chaulmoogra and sulphone treatment of Leprosy and tuberculosis. *Lancet*, 1948, avril.
- Tropical Diseases Bulletin*. — Keppel street London W.C.I., 1948.
- B. — *Asiaticoside* :
- Docteur BOILEAU. — Rapport manuscrit. Ile Maurice, 1852.
- LEPINE. — *Hydrocotyle asiatica*, rapport des Etablissements français de l'Inde, août 1853, avril 1854. Imprimerie du Gouvernement de Pondichéry.
- Docteur GRIMES. — Traitement de la lèpre par l'hydrocotyle. *Bul. soc. path. exot.*, XXXII, n° 6, 1939.
- BONTEMPS. — Sur un glucoside nouveau : l'Asiaticoside. *Gaz. de Madag.*, n° 15, IV, 1942.
- DEVANNE et RAZAFIMAHERY. — Glucoside et résine de l'hydrocotyle asiatica. *Gaz. Méd. de Madag.*, n° 15, V, 1942.
- Docteurs GRIMES et BOITEAU. — Rapport sur la thérapeutique de la lèpre. *Soc. parc. bot. et zool. Trive*.
- BOITEAU et SARACINO. — Premiers essais au sujet de l'action de l'action de l'asiaticoside sur le lupus érythémateux et sur certaines lésions produites par les bacilles de Hansen et de Koch. *Médecin français*, n° 19, oct. 1948.
- BOITEAU-BUZAS-LEDERER-POLONSKI. — Constitution chimique de l'asiaticoside. Comm. Congrès de ch. biol. In *Nature*, London, octobre 1948.
- LYTHGOE-TRIPPETT. — Le centelloside, In *Nature*, fébr. 1949.
- C. — *Traitements chimiques* :
- RUU-HOI-GAGNIART et JANICAUD. — Contribution à la chimie des médicaments antiléprieux. *Acad. sci.*, Paris 1941, 212.
- ANDERSON-EMERSON et LECKE. — Chemotherapy of leprosy. Univ. Calif. Public. in pharm., 1938.
- CHORINE. — Para-aminophényl-sulfamide (1.162 F.) dans le traitement des maux perforants plantaires de la lèpre. *Bul. d'ac. de Méd.*, 17-2-42.
- FLANDIN. — Dangers des sulfamides dans le traitement de la lèpre. *Société Méd. des Hôp.*, 1-6-45.
- FAGET. — Johansen, Sister et Roos. Pub. Health Rép. 1942.

- J.-F. ALLER ATUCHA. — Le sulfathiazol dans les manifestations lépreuses. *Rec. de la Ass. Med. Argentine*, 15-5-45.
- L. de S. LIMA et C. CERQUEIRA. — Traitement de la lèpre par le soluthiazol (soluthiazomide). *Rev. Brasil. Peprol.*, juin 1945.
- FIGUEREDO-DESAL. — Trial of Penicillin in a case of leprosy. *Leprosy in India*, april 1946, n° 2.
- FAGET-ERICKSON. — Use of streptomycin in the treatment of Leprosy, april-june 1947.
- FITE-ERIKSON-GEMAR. — Local treatment of leprous ulcers with crude préparation of streptomycin, april-june 1947.
- J. BABLET. — Acquisitions récentes dans le domaine de la lèpre. *Biol. Méd.*, nos 3 à 5, 1948.
- D. — *Vaccino-thérapie et sérothérapie :*
- H. LINHARES. — Contribuição o estudo da pathologia de lepra murina. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 1942.
- S. SCHUJMAN et MERCAU. — The diphtheria toxoid treatment of Leprosy. *Intern. J. Lepr.*, 1942.
- H. W. WADE. — Diphtheria toxoid in treatment of Leprosy. *Intern. J. Lepr.*, 1942.
- B. MOISER. — Report on trial treatment of Leprosy with diphtheric anatoxin Ramon. *Lepr. Rev.*, 1941.
- NOGUER-MORES. — Note sur le traitement moderne de la lèpre par la vaccinothérapie. *Europe Médicale*, déc. 1938.
- MARIANO. — Contribuição o para o tratamento de lepra. Ensaio terapeuticos com ess « Leprolinas » Souza-Araujo, nos 1 e 5, palas vias intraveinos e intradermica. *Mem. Inst. Osw. Cruz.*, 1946.
- IGNACIO et TIONG-FURTHER. — Observations on the Mitsuda (Le-promin). Reaction in Leprous Children. *Monthly Bul. Bureau of health Manila* 1947. Fébr.-march.
- Docteur MAUZÉ et M^{lle} PILIN. — Isoanticorps dans le sang des lépreux par rapport aux B. K. *Annales de l'Inst. Pasteur*, avril 1948.
-

S E R M E N T

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

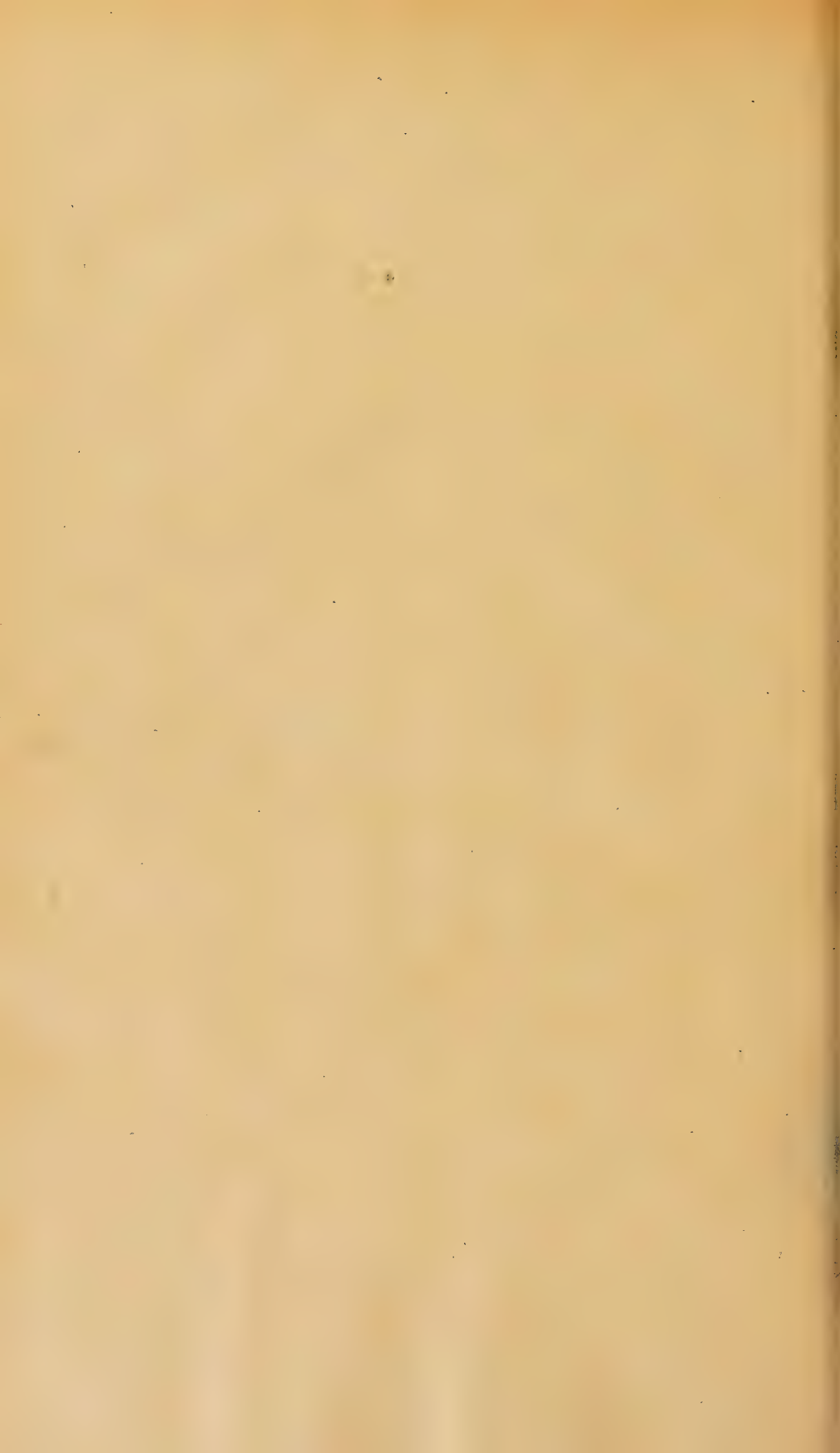
Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Montpellier, le 24 janvier 1950

Le Doyen,
G. GIRAUD.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 2 février 1950.

Le Recteur,
GUILLON.



IMPRIMERIE CH. DÉHAN
5, rue de la Vieille-Intendance
MONTPELLIER
